

E. Willmanns

Mainz 1979

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIAGNOSTIK BEI MALIGNEN TUMOREN UND LEUKÄMIEN
IM KINDESALTER

Kritische Wertung ihrer Bedeutung in der modernen
pädiatrischen Onkologie

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Edith Willmanns
aus Wiesbaden

Mainz 1979

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Gutjahr

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Spranger

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.79



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Eigenes Patientengut: Gesamtzahl und Häufigkeit bösartiger Neubildungen	3
III. Ergebnisse	6
1. Altersverteilung	6
2. Geschlechtsverteilung	11
3. Neueintritte/Jahr	13
4. Anamnestische Daten	16
4.1. Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen	16
4.1.1. Leukämien	16
4.1.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	16
4.1.3. M. Hodgkin	18
4.1.4. Wilms-Tumoren	19
4.1.5. Neuroblastome	20
4.1.6. Rhabdomyosarkome	21
4.2. Art und Häufigkeit der ersten Symptome	22
4.2.1. Leukämien	22
4.2.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	23
4.2.3. M. Hodgkin	25
4.2.4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome	26
4.2.5. Wilms-Tumoren	28
4.2.6. Neuroblastome	29
4.2.7. Rhabdomyosarkome	30
4.2.8. Knochentumoren	32

	Seite
5. Klinische Befunde	33
5.1. Leukämien	33
5.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	34
5.3. M. Hodgkin	35
5.4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome	36
5.5. Andere	37
6. Übrige Diagnostik	38
6.1. Leukämien	38
6.1.1. Laborchemische und cytologisch/cytochemische Befunde	38
6.1.2. Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik	40
6.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	41
6.3. M. Hodgkin	43
6.4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome	44
6.5. Wilms-Tumoren	46
6.6. Neuroblastome	47
6.7. Andere	47
6.8. Morphologische Sicherung der Diagnose bei verschiedenen Tumorarten	48
IV. Diskussion	50
V. Schlußbemerkungen	66
VI. Zusammenfassung	70
VII. Literatur	72

I. EINLEITUNG

Bösartige Neubildungen - maligne solide Tumoren und Leukämien - zählen zu den häufigsten Krankheiten mit Todesfolge im Kindesalter.

Vor etwa 20 - 30 Jahren erschöpfte sich das Ziel der Diagnose einer solchen Erkrankung überwiegend in der Ermittlung der Malignität der Krankheit: Die praktisch immer infauste Prognose war damit nahezu sicher festgelegt.

Inzwischen hat sich die Prognose in vielen Bereichen der pädiatrischen Onkologie durch zahlreiche günstige therapeutische Ansätze erfreulich verbessern lassen. Die Diagnose einer malignen Neoplasie beinhaltet nicht mehr überwiegend einen in kurzer Zeit letalen Verlauf, sondern häufig Langzeitremissionen und sogar Heilungen auf Dauer. Somit sind auch an die Diagnostik höhere Anforderungen zu stellen. Es gilt die Gruppenzugehörigkeit der Neoplasien zu erfassen, sie gegebenenfalls in Untergruppen zu klassifizieren, die Ausbreitung der Krankheit bei Diagnosestellung festzulegen und nach assoziierten Erkrankungen zu fahnden - sei es im Hinblick auf das zugrundeliegende Leiden, sei es mit dem Ziel einer optimalen Therapie, die auf eine umfangreiche Diagnostik angewiesen ist. Mit einzubeziehen ist hier die Frage nach ätiopathogenetischen Zusammenhängen, die - natürlich nur bei erfolgversprechender Therapie - mittels breiter Diagnostik eventuell aufgeklärt werden könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurden an einem umfangreichen pädiatrisch-onkologischen Krankengut die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen dargelegt und analysiert*; dies auch im Hinblick auf die verschiedenen Tumortypen. Ferner wurden die

* unter teilweiser Miteinbeziehung der Arbeiten von LIPP (36) und LENNER (35).

Ergebnisse mit den in der Literatur angegebenen verglichen.
Die Erhebung soll auch die Entwicklung der Diagnostik bösartiger Tumoren und Leukämien in den letzten 20 Jahren dokumentieren und den heutigen Standard der Diagnostik bei den genannten Erkrankungen feststellen.

II. EIGENES PATIENTENGUT: GESAMTZAHL UND HÄUFIGKEIT BÖSARTIGER NEUBILDUNGEN

Im Zeitraum vom 01.01.54 bis 31.08.76 wurden in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik 601 an malignen Neoplasien erkrankte Kinder im Alter von 0 - 16 Jahren stationär aufgenommen und behandelt.

Klassifiziert man die einzelnen Erkrankungen nach Gruppen, so ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 1):

Die Leukämien sind mit 38,6 % der Gesamtzahl der Patienten am stärksten beteiligt. Innerhalb der Gruppe der Leukämien werden die akute lymphoblastische Leukämie als häufigste Form, die akute myeloische und die chronisch-myeloische im Kindesalter seltener auftretende Leukämie unterschieden.

19,0 % der Erkrankungen entfallen auf die primären Tumoren des Zentralnervensystems. Hier nehmen die infratentoriellen Tumoren mit 64,0 % die erste Stelle ein. Eine supratentorielle Lokalisation war bei 33,3 % der Fälle zu verzeichnen, an primär intraspinalen Tumoren erkrankten 2,6 % der betroffenen Kinder (Tabelle 2).

Mit einem Anteil von 11,6 % folgen die malignen Lymphome* (M. Hodgkin und maligne non-Hodgkin-Lymphome). Wilms-Tumoren, Neuroblastome, Rhabdomyosarkome stellen einen Anteil von 18,9 %. Die übrigen malignen Geschwülste repräsentieren 11,8 % (Tabelle 1).

* Lymphosarkome und Retothelsarkome älterer Nomenklatur wurden innerhalb der Gruppe der non-Hodgkin-Lymphome zusammengefaßt.

Tabelle 1: Häufigkeit bösartiger Neubildungen im Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz in der Zeit vom 01.01.54 (solide Tumoren) bzw. 01.01.56 (Leukämien) bis 31.08.76 und ihre prozentuale Verteilung (n = 601).

	n	%
<u>Leukämien</u>	232	38,6
Akute lymphoblast./undiff. Leukämien	208	
Akute myeloische Leukämien	15	
Chronisch-myeloische Leukämien	9	

Primäre Tumoren des ZNS	114	19,0

<u>Maligne Lymphome</u>	70	11,6
M. Hodgkin	26	
Maligne non-Hodgkin Lymphome	44	

<u>Wilms-Tumoren</u>	44	7,3

<u>Neuroblastome</u>	41	6,8

<u>Rhabdomyosarkome</u>	29	4,8

<u>Andere Sarkome</u>	14	2,3
Nicht näher klassifizierbare Sarkome	11	
Maligne Gefäßtumoren	3	

	n	%
<u>Maligne Knochentumoren</u>	14	2,3
Ewing-Sarkom	8	
Osteogenes Sarkom	6	
<u>Maligne Teratome</u>	15	2,5
<u>Primäre Lebertumoren</u>	12	2,0
<u>Carcinome und maligne Melanome</u>	6	1,0
Hypernephrome	3	
Rectumcarcinome	1	
Melanome	1	
Carcinom im Abdomen	1	
<u>Retinoblastome</u>	4	0,7
<u>NNR-Carcinome</u>	3	0,5
<u>Histiocytosis X</u>	3	0,5

Tabelle 2: Primäre Tumoren des Zentralnervensystems (n = 114)

	n	%
<u>1. Infratentorielle Tumoren</u>	73	64,0
Medulloblastome	34	
Kleinhirnastrcytome	25	
Tumoren des Hirnstammes	12	
Hämangioblastome	1	
Meningo-Sarkome	1	
<u>2. Supratentorielle Tumoren</u>	38	33,3
Tumoren der Sellaregion		
Craniopharyngeome	8	
Opticusgliome	5	
Sonstige supratentorielle Tumoren		
Astrocytome	9	
Glioblastome	6	
Ependymome	3	
Medulloblastome	2	
Pinealome	2	
Oligodendrogliome	1	
Clivus-Chordome	1	
Nicht klassifizierbare Tumoren des III. Ventrikels	1	
<u>3. Primär intraspinale Tumoren</u>	3	2,6

III. ERGEBNISSE

1. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei den jüngsten Kindern im untersuchten Kollektiv handelt es sich um maligne Neoplasien, die bereits in der Neugeborenenperiode auftraten. Die ältesten Patienten, die in unsere Untersuchung miteinbezogen wurden, waren 16 Jahre alt.

Die Altersverteilung der Leukämien zeigt ein deutliches Maximum im 3. und 4. Lebensjahr (Abbildung 1).

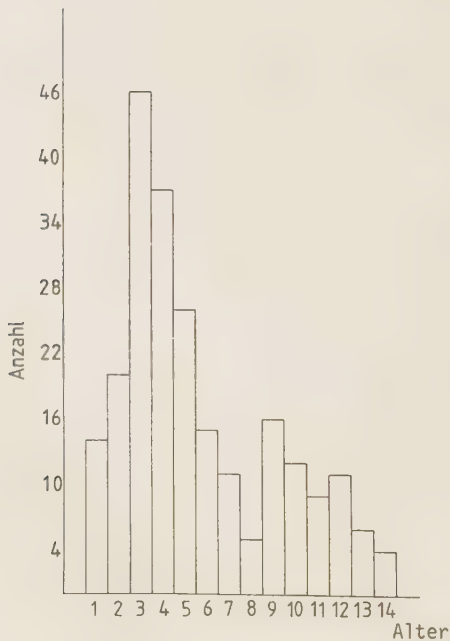


Abbildung 1:
Altersverteilung
der Leukämien im
Kindesalter
(n = 232; Univer-
sitäts-Kinder-
klinik Mainz,
1956 - 1976)

Primäre Tumoren des Zentralnervensystems kamen in allen Altersstufen einschließlich der Neugeborenenperiode vor. Abbildung 2 weist diese Tumoren als eine das 3. bis 6. Lebensjahr bevorzugende Erkrankung aus. Zehnjährige Kinder waren ebenfalls vermehrt betroffen (Abbildung 2).

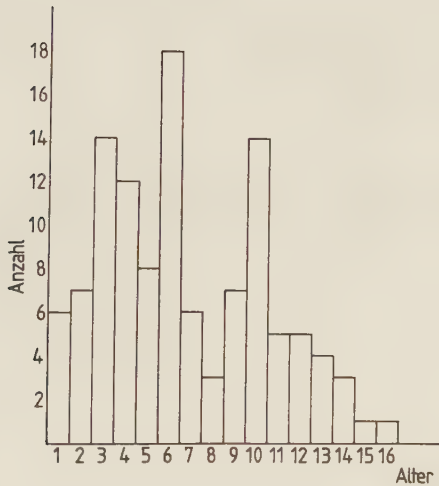


Abbildung 2: Altersverteilung bei primären Tumoren des Zentralnervensystems (n = 114; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Die Erkrankungshäufigkeit bei malignen Lymphomen nahm mit fortschreitendem Lebensalter zu; ein Erkrankungsgipfel erscheint im 6. und 9. Lebensjahr (Abbildung 3).

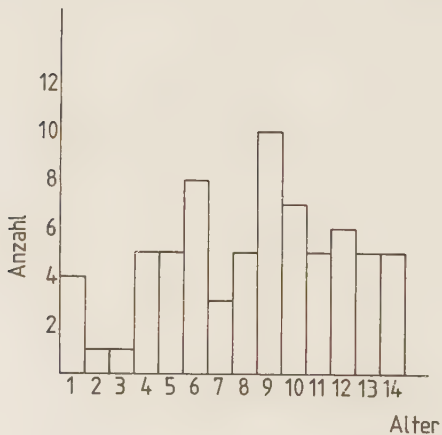


Abbildung 3: Altersverteilung bei malignen Lymphomen
(n = 70; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

Neuroblastome und Wilms-Tumoren wurden hauptsächlich im 1. Lebensjahr diagnostiziert. 31 von 41 Kindern mit Neuroblastomen waren unter 4 Jahren alt, 42 von insgesamt 44 Kindern mit Wilms-Tumoren erkrankten vor dem 6. Lebensjahr (Abbildung 4 und 5).

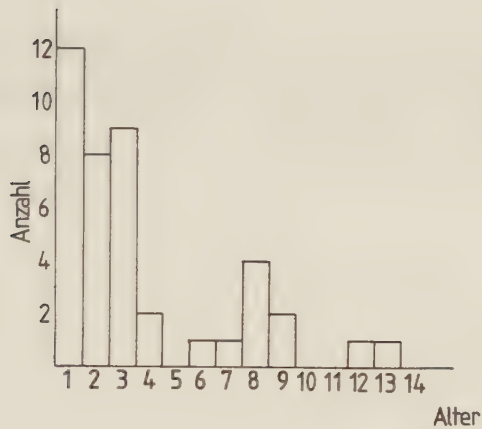


Abbildung 4: Altersverteilung bei Neuroblastomen (n = 41;
Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

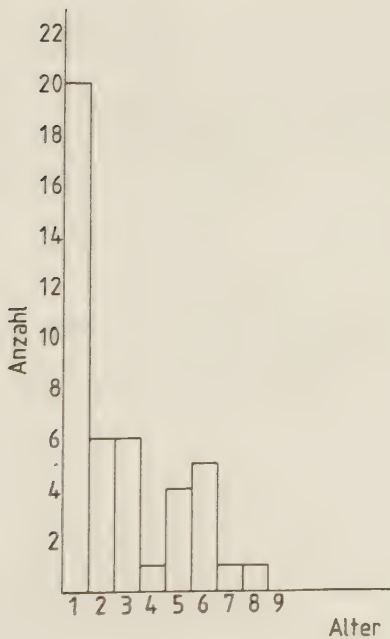


Abbildung 5:
Altersverteilung
bei Wilms-Tumoren
(n = 44; Universi-
täts-Kinderklinik
Mainz, 1954 - 1976)

Wie man aus der Altersverteilung der beobachteten Rhabdomyosarkome erkennen kann, sind von dieser Tumorart die ersten sieben häufiger als die zweiten sieben Lebensjahre betroffen (Abbildung 6).

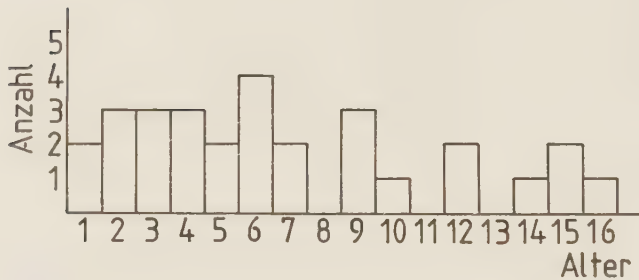


Abbildung 6: Altersverteilung bei Rhabdomyosarkomen
(n = 29; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

2. Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 zeigt die Geschlechtsverteilung maligner Neoplasien im untersuchten Kollektiv:

Bei den an Leukämien erkrankten Kindern waren Jungen (59,9 %) gegenüber Mädchen (40,1 %) häufiger betroffen. Die primären Tumoren des Zentralnervensystems hingegen zeigten eine gleiche Anzahl von Jungen und Mädchen. Bei den malignen Lymphomen waren Jungen mit 64,3 % gegenüber Mädchen mit 35,7 % fast doppelt so häufig betroffen. Auch bei Neuroblastomen und Rhabdomyosarkomen überwog das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen in einem Verhältnis von annähernd 2 : 1. An Wilms-Tumoren erkrankten Jungen etwa gleich häufig wie Mädchen (Tabelle 3).

Maligne Knochentumoren wurden vierzehnmal diagnostiziert, davon waren acht Jungen. An malignen Teratomen erkrankten Jungen und Mädchen annähernd gleich häufig. Von 12 Kindern mit primären Lebertumoren waren sieben Mädchen und fünf Jungen. Carcinome wurden an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik sechsmal diagnostiziert, in fünf Fällen handelte es sich um Mädchen. Von drei Erkrankungen einer Histiocytosis X (Typ Hand-Schüller-Christian) waren nur Jungen betroffen; von drei Kindern mit Gefäßtumoren ebenfalls nur Jungen. Drei Nebennierenrinden-Carcinome kamen nur bei Mädchen vor. Bei vier Kindern mit Retinoblastomen war keine Geschlechtsdisposition erkennbar (Tabelle 3).

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Tumorarten im Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 (solide Tumoren) bzw. 1956 (Leukämien) bis 1976.

	männl.	weibl.	männl. %	weibl. %
Leukämien	139	93	59,9	40,1
Hirntumoren	57	57	50,0	50,0
Maligne Lymphome	45	25	64,3	35,7
Wilms-Tumoren	23	21	52,3	47,7
Neuroblastome	28	13	68,3	31,7
Rhabdomyosarkome	20	9	69,0	31,0
Maligne Knochentumoren	8	6		
Teratome	7	8		
Lebertumoren	5	7		
Übrige Sarkome	5	6		
Carcinome	1	5		
Histiocytosis X	3	0		
Retinoblastome	2	2		
NNR-Carcinome	0	3		
Gefäßtumoren	3	0		

3. Neueintritte/Jahr *

Vom 01.01.54 (solide Tumoren) bzw. 01.01.56 (Leukämien) bis 31.12.76 wurden an der Universitäts-Kinderklinik Mainz 630 Neuerkrankungen an malignen Neoplasien registriert.

Jährlich erkrankten zwischen fünf und 22 Kinder an Leukämie; insgesamt waren es im genannten Zeitraum 236 Neuerkrankungen mit einem deutlichen Gipfel zwischen 1966 und 1971.

Die Gesamtzahl der primären Tumoren des Zentralnervensystems betrug 124 Fälle. 1954 bis 1965 wurde 36mal, 1966 bis 1976 88mal die Diagnose eines ZNS-Tumors gestellt. Ein Maximum an Neuerkrankungen ist zwischen 1969 und 1976 zu verzeichnen.

An malignen Lymphomen wurden von 1954 bis 1964 22 Fälle beobachtet. In den darauffolgenden zehn Jahren erhöhte sich die Zahl der diagnostizierten Erkrankungen auf 40, 1975 und 1976 waren es 13 Neuerkrankungen.

Bei einer Gesamtzahl von 46 Wilms-Tumoren verteilten sich 15 Neuerkrankungen auf den Zeitraum zwischen 1954 und 1965 gegenüber 31 zwischen 1966 und 1976.

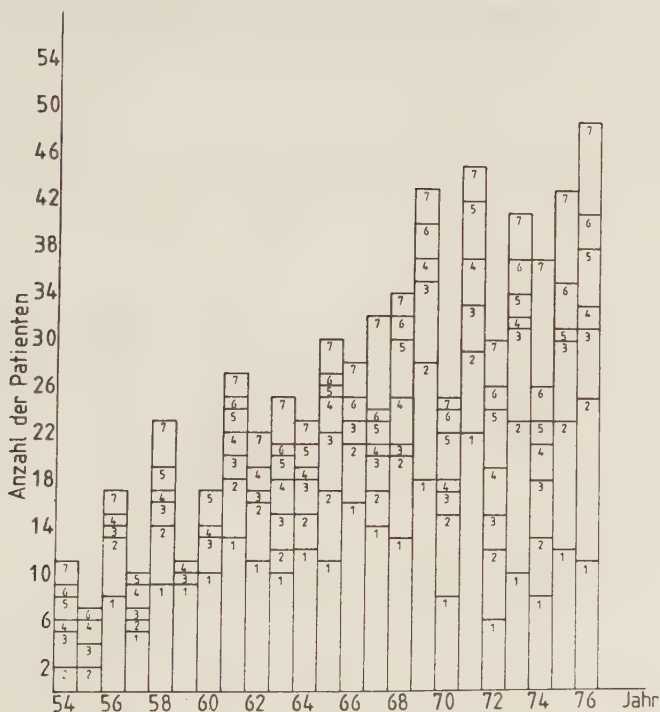
Von insgesamt 42 Kindern mit Neuroblastomen wurden zwischen 1954 und 1965 20 Kinder aufgenommen, 22 Neuerkrankungen verteilten sich auf die Jahre 1966 bis 1976.

* bezieht sich auf einen um 6 Monate längeren Erhebungszeitraum

Einer Gesamtzahl von fünf Rhabdomyosarkomen der ersten 12 Jahre unserer Beobachtungszeit steht die Zahl von 25 Neuerkrankungen in den folgenden elf Jahren gegenüber.

An malignen Knochentumoren (Ewing-Sarkom, osteogenes Sarkom), Teratomen und den unter "übrige Sarkome" zusammengefaßten nicht näher klassifizierbaren Sarkomen und Gefäßtumoren wurden je 16, an Lebertumoren 12, an Carcinomen sechs, an Histiocytosis X und Retinoblastomen je vier und an Nebennierenrinden-Carcinomen drei Neuerkrankungen im genannten Zeitraum registriert (Abbildung 7).

Abbildung 7: Anzahl der in den einzelnen Jahren zwischen 01.01.54 (solide Tumoren) und 01.01.56 (Leukämien) und 31.12.76 neu aufgenommenen Patienten. Differenzierung nach Tumorarten (n = 630; Universitäts-Kinderklinik Mainz).



Bedeutung der Ziffern:

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 1 Leukämien | 5 Wilms-Tumoren |
| 2 Primäre Tumoren des ZNS | 6 Rhabdomyosarkome |
| 3 Maligne Lymphome | 7 Obriige Tumoren |
| 4 Neuroblastome | |

4. Anamnestische Daten

4.1. Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen

4.1.1. Leukämien

Bei an Leukämien erkrankten Kindern betrug die kürzeste von den Eltern angegebene Anamnesedauer eine Woche, die längste ein Jahr. Bei 30 Kindern wurden 0 - 1 Monat, in 10 Fällen 1 - 5 Monate, in drei Fällen mehr als 5 Monate angegeben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Leukämien (n = 43; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1972 - 1976)

Alter/Anamnesedauer	0 - 1 Monat	1 - 5 Monate	über 5 Monate
0 - 2 Jahre	2	-	-
2 - 6 Jahre	13	8	3
über 6 Jahre	15	2	-
n	30	10	3

4.1.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems

Zeitspannen zwischen einer Woche und zwei Jahren Anamnesedauer wurden bei primären Tumoren des Zentralnervensystems gefunden. Bei Kindern mit Medulloblastomen waren die ersten Symptome in 14 Fällen 0 - 1 Monat lang beobachtet worden, in 13 Fällen 1 - 3 Monate und in sechs Fällen über 3 Monate. Bei den Spongioblastomen ergab sich eine Anamnesedauer von 0 - 1 Monat bei sechs Kindern gegenüber 17 Fällen mit mehr als einem Monat (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Medulloblastomen
(n = 34; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

Alter/Anamnesedauer	0 - 1 Monat	1 - 3 Monate	über 3 Monate
0 - 2 Jahre	-	-	-
2 - 6 Jahre	8	9	1
über 6 Jahre	6	4	5
n	14	13	6

Tabelle 6: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Spongioblastomen
(n = 23; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

Alter/Anamnese- dauer	0 - 1 Monat	1 - 3 Monate	3 - 12 Monate	über 12 Monate
0 - 2 Jahre	-	-	-	-
2 - 6 Jahre	5	5	4	-
über 6 Jahre	1	3	4	1
n	6	8	8	1

4.1.3. M. Hodgkin

Bei dieser Erkrankung betrug die von den Eltern angegebene Beobachtungszeit der ersten Symptome in 14 Fällen 0 - 3 Monate und in 12 Fällen mehr als 3 Monate (Tabelle 7).

Tabelle 7: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit M. Hodgkin (n=26; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Alter/Anamnese- dauer	0 - 1 Monat	1 - 3 Monate	3 - 12 Monate	über 12 Monate
0 - 2 Jahre	-	-	-	-
2 - 6 Jahre	3	2	4	1
über 6 Jahre	4	5	4	3
n	7	7	8	4

4.1.4. Wilms-Tumoren

Von einer "zufälligen" Entdeckung dieses Tumors anlässlich einer ärztlichen Untersuchung wurde in fünf Fällen berichtet. Bei 22 Kindern wurde eine Anamnesedauer von 0 - 2 Wochen, in 11 Fällen 3 - 4 Wochen und in 11 Fällen 5 - 12 Wochen angegeben (Tabelle 8).

Tabelle 8: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Wilms-Tumoren (n = 44; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Alter/Anamnesedauer	0 - 2 Wochen	3 - 4 Wochen	5 - 12 Wochen
0 - 2 Jahre	13	4	4
2 - 6 Jahre	6	6	6
über 6 Jahre	3	1	1
n	22	11	11

4.1.5. Neuroblastome

Bei insgesamt 41 an Neuroblastomen erkrankten Kindern vergingen in 21 Fällen wenige Stunden bis vier Wochen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Klinikeinweisung, in 15 Fällen 1 - 8 Monate und in fünf Fällen über 8 Monate (Tabelle 9).

Tabelle 9: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Neuroblastomen
(n = 41; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

Alter/Anamnese- dauer	0 - 1 Monat	1 - 8 Monate	8 - 12 Monate	über 12 Monate
0 - 2 Jahre	10	4	1	1
2 - 6 Jahre	8	8	-	1
über 6 Jahre	3	3	1	1
n	21	15	2	3

4.1.6. Rhabdomyosarkome

Die bei Rhabdomyosarkomen aufgetretenen Beschwerden wurden in zehn Fällen 0 - 1 Monat, in 13 Fällen 1 - 3 Monate und in vier Fällen über 3 Monate vor der Einweisung in die Klinik beobachtet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Dauer der Anamnese in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen (n = 27; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Alter/Anamnese- dauer	0 - 1 Monat	1 - 3 Monate	3 - 8 Monate	8 - 12 Monate
0 - 2 Jahre	-	3	1	-
2 - 6 Jahre	4	4	-	-
über 6 Jahre	6	6	1	2
n	10	13	2	2

4.2. Art und Häufigkeit der ersten Symptome

4.2.1. Leukämien

Die ersten Krankheitszeichen, die von den Eltern an Leukämie erkrankter Kinder angegeben wurden, waren meist uncharakteristische Symptome wie Blässe, Mattigkeit und Fieber. Die Blässe war mit 73,7 % das häufigste Erstsymptom, Mattigkeit trat bei 59,1 %, Fieber bei 52,4 % der betroffenen Kinder auf. Über Haut-, Schleimhautblutungen klagten 40,4 %. Andere Symptome wie Anorexie, Übelkeit oder Erbrechen, Knochen- und Bauchschmerzen, Lymphknotenschwellungen und Infektneigung traten seltener auf.

Tabelle 11: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit Leukämie
(n = 225; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1956 - 1976)

	n	%
Blässe	166	73,7
Mattigkeit	133	59,1
Fieber	118	52,4
Blutungen	91	40,4
Anorexie	81	36,0
Übelkeit/Erbrechen	55	24,4
Knochenschmerzen	51	22,7
Bauchschmerzen	39	17,3
Lymphknotenschwellungen	18	8,0
Infektneigung	12	5,3

4.2.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems

Kopfschmerzen, Erbrechen, Seh- und Gangstörungen gehören zu den Symptomen, die in der Anamnese von Kindern mit Tumoren des ZNS am häufigsten gefunden wurden. Weniger oft traten Kopfschiefhaltung, Schwindelgefühl, Müdigkeit, distale Paresen und Nystagmus auf. Jeweils fünf Patienten litten unter einer Protrusio bulbi und unter psychischen Veränderungen in Form von Leistungsabfall in der Schule, Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit oder Wesensänderung. Trinkschwäche und Facialisparesie traten bei je drei Kindern zu Beginn der Erkrankung auf, je zweimal wurden von den Eltern Sensibilitätsstörungen, cerebrale Anfälle, Minderwuchs, Fieber und Sprachstörungen als erste Anzeichen genannt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in
der Anamnese bei Kindern mit Tumoren des
ZNS (n = 114; Universitäts-Kinderklinik
Mainz, 1954 - 1976)

	n	%
Kopfschmerzen	63	55,3
Erbrechen/Übelkeit	62	54,4
Sehstörungen	36	31,6
Gangstörungen	32	28,1
Kopfschiefhaltung	13	11,4
Schwindelgefühl	12	10,5
Müdigkeit	9	7,9
Distale Paresen	9	7,9
Nystagmus	7	6,1
Protrusio bulbi	5	4,4
Psychische Veränderungen	5	4,4
Trinkschwäche	3	
Facialisparese	3	
Sensibilitätsstörungen	2	
Sprachstörungen	2	
Cerebrale Anfälle	2	
Minderwuchs	2	
Fieber	2	

4.2.3. M. Hodgkin

Der Beginn einer Lymphogranulomatose war in 84,6 % der Fälle durch schmerzlose, meist isolierte Lymphknotenvergrößerungen, die häufig im Bereich des Halses lokalisiert waren, gekennzeichnet. Die übrigen von den Eltern vor der Klinikeinweisung beobachteten Symptome sind uncharakteristisch: Sechs der Patienten hatten Fieber, bei jeweils fünf Kindern bestand eine Neigung zu Infekten und Müdigkeit. Andere Beschwerden - darunter Juckreiz - wurden selten beobachtet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit M. Hodgkin
(n = 26; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

	n	%
Lymphknotenschwellungen	22	84,6
Fieber	6	23,1
Infektneigung	5	
Müdigkeit	5	
Blässe	3	
Gewichtsabnahme	3	
Schwitzen	2	
Juckreiz	1	

4.2.4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome

Abhängig vom Ursprungsort und Stadium des Tumors fanden wir bei malignen non-Hodgkin-Lymphomen eine unterschiedliche Symptomatik vor:

Im Kopf-Hals-Bereich lokalisierte Tumoren verursachten überwiegend Lymphknotenschwellungen erheblicher Größe; ferner trat eine Reihe für das non-Hodgkin-Lymphom der genannten Lokalisation unspezifische Symptome wie Erbrechen oder Bauchschmerzen, Müdigkeit oder Abgeschlagenheit, Fieber und Dyspnoe auf (Tabelle 14).

Bei den primären Abdominaltumoren war die Erkrankung mit Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Appetitlosigkeit und einer Resistenz im Oberbauch in Erscheinung getreten.

Im Mittelpunkt der klinischen Symptomatik stand beim primären Mediastinaltumor hingegen die Atemnot sowie Husten und Schmerzen im Thorax. Infektneigung und Venenstauung als Erstsymptome wurden ebenfalls genannt.

Bei axillärer oder inguinaler Lokalisation eines malignen non-Hodgkin-Lymphoms standen neben den Lymphknotenschwellungen wiederum unspezifische Symptome im Vordergrund (Tabelle 14).

Tabelle 14: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit malignen non-Hodgkin-Lymphomen (n = 43; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	n
<u>Kopf-Hals-Bereich</u> (n = 19)	
Lymphknotenschwellungen	19
Erbrechen, Bauchschmerzen	6
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	4
Dyspnoe	3
Fieber	3
<u>Primärer Abdominaltumor</u> (n = 11)	
Bauchschmerzen	6
Erbrechen/Übelkeit	5
Appetitlosigkeit	4
Resistenz im Oberbauch	4
Blässe	2
Fieber	2
Obstipation	1
<u>Primärer Mediastinaltumor</u> (n = 9)	
Atemnot	5
Husten	2
Schmerzen im Thorax	2
Infektneigung	1
Venenstauung	1
<u>Axillär</u> (n = 2)	
Lymphknotenschwellungen	2
Fieber	1
<u>Inguinal</u> (n = 2)	
Lymphknotenschwellungen	2
Schmerzen in der unteren Extremität	1

4.2.5. Wilms-Tumoren

Wilms-Tumoren waren häufig klinisch stumm, so daß die von den Eltern oder vom Arzt getastete Resistenz oder eine Zunahme des Bauchumfanges die einzigen Zeichen waren, die auf die Erkrankung aufmerksam machten.* An weniger häufigen Beschwerden wurden Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber genannt; Obstipation, Gewichtsabnahme und die Gangstörung als Erstsymptome traten selten in Erscheinung, eine Hämaturie wurde nur dreimal beobachtet.

Tabelle 15: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit Wilms-Tumoren (n = 26; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	n	%
Abdominelle Resistenz *	20	76,9
Zunahme des Bauchumfanges	12	46,2
Erbrechen	10	
Bauchschmerzen	8	
Fieber	8	
Obstipation	3	
Hämaturie	3	
Gewichtsabnahme	2	
Gangstörung	1	

* Allein bei fünf Kindern wurde der Wilms-Tumor "zufällig" als abdominelle Resistenz während einer ärztlichen Routineuntersuchung entdeckt.

4.2.6. Neuroblastome

Neben einer gastrointestinalen Symptomatik wie Bauchschmerzen, Zunahme des Bauchumfanges sowie Übelkeit oder Erbrechen waren Schmerzen der Extremitäten, Blässe und Müdigkeit die ersten Symptome, die bei an Neuroblastomen erkrankten Kindern beobachtet wurden. In vier Fällen wiesen Rückenschmerzen, Fieber sowie Harn- und Stuhlinkontinenz auf die Erkrankung hin; bei drei Kindern fielen den Eltern zuerst eine starke Gewichtsabnahme und eine Bewegungsunfähigkeit der Beine auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit Neuroblastomen (n = 41; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	n	%
Bauchschmerzen	13	31,7
Zunahme des Bauchumfanges	10	24,4
Übelkeit, Erbrechen	9	22,0
Schmerzen der Extremitäten	7	17,1
Blässe	5	12,2
Müdigkeit	5	12,2
Rückenschmerzen	4	
Fieber	4	
Harn-, Stuhlinkontinenz	4	
Gewichtsabnahme	3	
Paresen der Beine	3	

4.2.7. Rhabdomyosarkome

Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen (RMS) waren abhängig vom Ursprungsort des Tumors: So trat bei Patienten mit in der Orbita lokalisierten RMS ($n = 11$) eine Protrusio bulbi am häufigsten auf; Ptosis, Doppelbilder und Schmerzen im Bereich des betroffenen Auges waren abenfalls anamnestisch bedeutungsvoll.

Bei primär im Abdomen entwickelten RMS ($n = 5$) standen gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit im Vordergrund, gefolgt von Gewichtsabnahme und Fieber. Bei zwei Kindern war der Tumor klinisch stumm und von den Eltern als tastbare Resistenz wahrgenommen worden; bei einem Kind war ein Sklerenikterus als erstes Symptom aufgetreten.

RMS im Urogenitalbereich waren in zwei Fällen von der Vagina ausgegangen und mit hämorrhagischem Fluor vergesellschaftet. In der Harnblase lokalisierte RMS ($n = 2$) gingen mit Hämaturie/Pollakisurie/Dysurie einher, solche des Hodens ($n = 2$) mit einer Schwellung.

Lokalisation und Symptomatik der übrigen RMS sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen (n = 29; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Lokalisation	Symptome	n
Orbita (n = 11)	Protrusio bulbi	9
	Schmerzen	2
	Ptoxis	2
	Doppelbilder	2
Abdomen (n = 5)	Bauchschmerzen	4
	Appetitlosigkeit	4
	Gewichtsabnahme	3
	Tastbarer Tumor	2
	Fieber	2
	Sklerenikterus	1
Urogenitalbereich		
Vagina (n = 2)	Hämorrhagischer Fluor	2
Harnblase (n = 2)	Hämaturie/Pollakisurie/	
	Dysurie	2
Hoden (n = 2)	Schwellung	2
Schädel		
Mastoid (n = 2)	Ohrenschmerzen	1
	Facialisparese	1
Os temporale (n = 1)	Schwellung	1
Extremitäten (n = 1)	Schmerzen	1
	Schwellung	1
Schilddrüsen-	Halsschmerzen	1
gegend (n = 1)	Schwellung	1
Paravertebrale	Schmerzen	2
Weichteile (n = 2)	Eingeschränkte Beweglichkeit	
	der Wirbelsäule	2
Tonsille (n = 1)	Schwellung	1

4.2.8. Knochentumoren

Maligne Neoplasien des Knochens verursachten meist Schmerzen über der betroffenen Region, Schwellung und eingeschränkte Beweglichkeit waren bei Befall der Extremitäten nachzuweisen.

Bei einem im Os pubis lokalisierten Knochentumor wurde Stuhldrang, bei Befall des Beckenkamms und des Unterschenkels zusätzlich Fieber als Erstsymptom angegeben (Tabelle 18).

Tabelle 18: Art und Häufigkeit der ersten Symptome in der Anamnese bei Kindern mit malignen Knochentumoren (n = 13; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

Lokalisation	Schmerzen	Fieber	Schwellung	Eingeschränkte Beweglichkeit	Stuhldrang
Knie	+				
Knie	+				
Knie	+		+	+	
Femur	+			+	
Beckenkamm	+	+			
Os pubis					+
Becken	+				
Unterschenkel		+	+	+	
Oberarm	+		+		
BWS	+				
LWS	+				
Kiefer	+				
Os frontale			+		

5. Klinische Befunde

5.1. Leukämien

Unter den bei der Aufnahmeuntersuchung leukämiekranker Kinder erhobenen klinischen Befunden steht die Lebervergrößerung mit 81,6 % an erster Stelle, gefolgt von Splenomegalie (74,3 %) und Hautblutungen (69,0 %) ¹⁾. 26 von 37 Kindern wurden in beeinträchtigtem Allgemeinzustand gefunden, bei 25 Patienten bestanden multiple Lymphknotenvergrößerungen ²⁾. Von 29 Kindern wiesen 21 eine erhöhte Körpertemperatur auf, neurologische Symptome und Gelenkschwellungen bzw. -schmerzen kamen in nur wenigen Fällen vor (Tabelle 19).

Tabelle 19: Art und Häufigkeit klinischer Befunde bei Kindern mit Leukämien (n = 42; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1972 - 1976)

	normal	pathologisch	n
Allgemeinzustand	11	26	37
Körpertemperatur	8	21	29
Lymphknoten	12	25	37
Leber	7	31	38
Milz	10	29	39
Neurologische Untersuchung	31	4	35
Gelenke	27	5	32
Hautbefund	13	29	42

1) Hämatome wiesen 18, Petechien 11 Kinder auf

2) davon 6 lokalisiert und 19 generalisiert

5.2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems

Bei den primären Tumoren des ZNS stellen die Veränderungen des Augenhintergrundes den größten Anteil der pathologischen somatischen Befunde. Bei 78 von 106 Kindern wurden bei der ophthalmologischen Untersuchung ein Papillenödem, ein- oder doppelseitige Stauungspapillen oder Opticusatrophien gesehen. 66 Kinder kamen in beeinträchtigtem Allgemeinzustand zur stationären Aufnahme. Hirnnervenlähmungen betrafen vorwiegend den N. abducens und den N. facialis (Ausfälle von N. trigeminus und N. glossopharyngeus kamen seltener vor); hiervon betroffen waren 36 Kinder. Bei der neurologischen Untersuchung konnten in 58 Fällen pathologische Muskeleigenreflexe ausgelöst werden. Die Kleinhirnprüfung in Form des Rombergschen Versuchs, des Finger-Nase- und des Knie-Hacken-Versuchs fiel bei 48 von 79 Kindern pathologisch aus. Aussagen über die Intelligenz des untersuchten Kindes wurden 52mal gemacht, davon zeigten acht Patienten eine verminderte Intelligenz bzw. einen Entwicklungsrückstand (Tabelle 20).

Tabelle 20: Art und Häufigkeit klinischer Befunde bei Kindern mit primären Tumoren des Zentralnervensystems (n = 114; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
Allgemeinzustand	40	66	106
Ophthalmologische Untersuchung	28	78	106
Hirnnervenlähmungen	26	36	62
Neurologische Untersuchung	39	58	97
Kleinhirnprüfung	31	48	79
Intelligenz/Entwicklung	44	8	52

5.3. M. Hodgkin

Bei der Aufnahmeuntersuchung an Lymphogranulomatose erkrankter Kinder fielen in erster Linie Lymphknotenvergrößerungen auf, von denen die cervicalen mit 72 % am häufigsten betroffen waren, zweimal konnte eine Generalisierung des Krankheitsprozesses schon bei der Aufnahmeuntersuchung diagnostiziert werden. Ein leicht bis schwer beeinträchtigter Allgemeinzustand wurde bei acht Kindern, eine erhöhte Körpertemperatur bei 10 Patienten gefunden. Eine Hepatosplenomegalie ließ sich in 5 Fällen feststellen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Klinische Befunde bei Kindern mit M. Hodgkin
(n = 26; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
Allgemeinzustand	17	8	25
Körpertemperatur	15	10	25
Lymphknoten	1	25	26
cervical		18	
axillär		-	
cervical und axillär		3	
inguinal		2	
generalisiert		2	
Leber	18	5	23
Milz	19	5	24

5.4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome

Bei den peripheren Formen des non-Hodgkin-Lymphoms war die sicht- bzw. tastbare Schwellung eines Lymphknotens häufigster somatischer Befund: 27 von 37 Kindern wiesen eine periphere Lymphadenopathie auf, davon waren wiederum 15 cervical lokalisiert; zwei axillär, fünf inguinal, eine Generalisierung bestand in fünf Fällen. 25 von 36 Patienten wurden in beeinträchtigtem Allgemeinzustand angetroffen; Fieber hatten 13 von 32 Kindern. Eine Lebervergrößerung bestand palpatorisch in 13, eine Splenomegalie in acht von 27 Fällen (Tabelle 22).

Bei abdomineller Lokalisation eines non-Hodgkin-Lymphoms bestanden intestinale Obstruktionsercheinungen bei vier, eine tastbare Oberbauchresistenz bei vier Kindern. Dyspnoe mit oder ohne Einflußstauung beim primären Mediastinaltumor kam bei fünf Kindern vor.

Tabelle 22: Klinische Befunde bei Kindern mit malignen non-Hodgkin-Lymphomen (n = 44; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
Allgemeinzustand	11	25	36
Körpertemperatur	19	13	32
Lymphknoten	10	27	37
Leber	14	13	27
Milz	19	8	27

5.5. Andere

Bei den übrigen Tumoren wurde auf eine Auswertung der klinischen Befunde verzichtet, da diese zahlenmäßig nur gering vertreten waren.

6. Übrige Diagnostik

6.1. Leukämien

Aus den Krankengeschichten Leukämiekranker Kinder wurden Angaben über laborchemische Befunde sowie Ergebnisse der Knochenmarks- und Lumbalpunktion, Röntgenuntersuchungen des Thorax, des Abdomens, des Skelettes und der Nieren sowie nuklearmedizinische Untersuchungen von Leber und Milz ausgewertet.

6.1.1. Laborchemische und cytologisch/cytochemische Befunde

Erhöhte Werte der routinemäßig bestimmten BSG n.W. wurden bei 22 von 29 an Leukämie erkrankten Kindern gefunden. Eine normale BSG (bis 9/22 mm n.W.) bestand bei sieben Kindern (n = 29).

Ein Hämoglobin-Gehalt des Blutes von unter 7 g% ließ sich bei 77 der insgesamt 220 Kinder nachweisen; 119 Kinder wiesen Werte zwischen 7 und 11 g% auf, einen Hb-Wert von mehr als 11 g% hatten 24 Kinder (n = 220).

Die Untersuchung der Leukozytenzahl ergab bei 103 Kindern weniger als 10.000 Leukocyten/mm³, bei 48 Kindern lagen die Werte zwischen 10.000 und 25.000; mehr als 25.000 Leukocyten/mm³ wurden bei 70 Kindern bestimmt (n = 221).

Betrachtet man die Thrombocytenzahl, so ergeben sich weniger als 25.000/mm³ bei 51 Patienten, bei 114 Kindern lagen die Werte zwischen 25.000 und 100.000/mm³, in 44 Fällen ließen sich mehr als 100.000 Thrombocyten/mm³ nachweisen (n = 209).

Die Knochenmarkspunktion mit anschließender cytologischer und cytochemischer Differenzierung wurde zur Sicherung der Diagnose durchgeführt.

Eine Lumbalpunktion zum Nachweis des ZNS-Befalls wurde bei 28 Kindern durchgeführt, achtmal wurde die Diagnose Meningosis leucaemia gestellt (n = 43). *

Tabelle 23: Laborchemische und cytologische Befunde bei Kindern mit Leukämie (Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1956 bzw. 1972 - 1976)

	ALL/AUL	CML	AML
BSG n. W. *			
normal	2	3	2
erhöht	20	-	2
n = 29			
Hämoglobin			
unter 7 g%	74	-	3
7 - 11 g%	112	-	7
über 11 g%	17	3	4
n = 220			
Leukocyten/mm ³			
unter 10.000	97	-	6
10.000 - 25.000	46	-	2
über 25.000	61	3	6
n = 221			
Thrombocyten/mm ³			
unter 25.000	50	-	1
25.000 - 100.000	107	1	6
über 100.000	35	2	7
n = 209			

* nur eigene Ergebnisse (1972 - 1976)

6.1.2. Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik

Heterotope Organmanifestationen konnten mittels radiologischer Untersuchungsmethoden bestätigt werden. Die Röntgenaufnahme des Thorax - bei 35 Kindern (1972 - 1976) durchgeführt - erbrachte in sieben Fällen eine Vergrößerung der Hiluslymphknoten bzw. eine Verbreiterung des Mediastinums, in einem Fall wurde initial der Verdacht auf eine interstitielle Pneumonie geäußert. Die abdominelle Röntgenuntersuchung, in einem Fall mit dem Sonogramm kombiniert, ergab eine Hepato- und/oder Splenomegalie bei drei Kindern. Im i.v. Urogramm wurde bei zehn von 30 Kindern eine Vergrößerung einer oder beider Nieren gesehen und bei bekannter Grundkrankheit der Verdacht auf leukämische Infiltrationen geäußert. Diese Vermutung gilt auch für Knochenveränderungen (Skelettübersicht), die bei zehn von 29 Patienten röntgenologisch erfaßbar waren. Vier pathologische Ergebnisse im Sinne von diffusen oder umschriebenen Speicherungsdefekten erbrachte der bei zehn Kindern durchgeführte Leber-Milz-Scan.

Tabelle 24: Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik bei Leukämie (n = 39; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1972 - 1976)

	o.B.	pathologisch	n
Röntgen			
Thorax	28	7	35
Abdomen	15	3	18
i.v. Urogramm	20	10	30
Skelettübersicht	19	10	29
Leber-Milz-Scan	6	4	10

6.2. Diagnostik bei Kindern mit primären Tumoren des Zentralnervensystems

Bei Kindern mit primären ZNS-Tumoren wurden bei einer Röntgenuntersuchung des Schädels in 75 von 95 Fällen Zeichen eines raumfordernden Prozesses gefunden, während bei 20 Kindern kein sicher pathologischer Befund zu erheben war.

Ein pathologisches Elektroencephalogramm wurde in 65 von 83 Fällen registriert; dabei bestand eine annähernd gleiche Zahl an Allgemeinveränderungen und Herdbefunden. 18 Kinder wiesen eine unauffällige Hirnstromkurve auf.

Im Echoencephalogramm wurden bei 26 von 47 Kindern pathologische Befunde festgestellt.

Bei insgesamt 45 Kindern wurde eine Hirnszintigraphie durchgeführt, 34 Patienten wiesen einen pathologischen Befund in Form einer Aktivitätsanreicherung auf.

Die Computer-Tomographie ergab in allen Fällen einen positiven Befund (n = 7).

Bei 16 von 55 Kindern wurde bei einer Lumbalpunktion ein pathologisch erhöhter Liquordruck gemessen. 19 von 62 Kindern wiesen eine Erhöhung des Gesamteiweißes auf. 19mal wurde eine pathologische Zellvermehrung in der Rückenmarksflüssigkeit festgestellt (n = 58).

Eine Angiographie wurde bei 67 Kindern durchgeführt, davon wurden in 54 Fällen krankhafte Gefäßverläufe bzw. Verdrängung von Gefäßen diagnostiziert.

Eine Ventrikulo- oder Pneumencephalographie erfolgte 51mal und führte in 47 Fällen zu einem pathologischen Ergebnis.

BSG und Blutbildveränderungen bei ZNS-Tumoren sind unspezifisch.

Tabelle 25: Diagnostik bei primären Tumoren des Zentralnervensystems (n = 112; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	unauffällig pathologisch n		
Röntgen-Schädel	20	75	95
Elektroencephalogramm	18	65	83
Echoencephalogramm	21	26	47
Hirnszintigraphie	11	34	45
Computer-Tomographie	-	7	7
Angiographie	13	54	67
Ventriculo-/Pneumencephalographie	4	47	51
Lumbalpunktion			
Druck	39	16	55
Eiweiß	43	19	62
Zellen	39	19	58

6.3. Diagnostik bei Kindern mit Lymphogranulomatose

An laborchemischen Untersuchungen wurden bei 22 Kindern, die an Lymphogranulomatose erkrankt waren, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n.W., der Hämoglobin-Gehalt sowie die Leukocytenzahl ausgewertet. Hierbei fand sich eine erhöhte BSG bei 20 Kindern gegenüber zwei mit Normwerten, einen verminderten Hb-Gehalt wiesen 14 Patienten auf, die Anzahl der Leukocyten war sechsmal erhöht.

Bei jedem Kind wurde routinemäßig eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt, die in 14 Fällen pathologisch war. An weiteren diagnostischen Maßnahmen wurden Röntgenuntersuchungen des Abdomens, des Skeletts und des Schädels, bei denen keine Auffälligkeiten festzustellen waren, sowie nuklearmedizinische Untersuchungen von Leber und Milz und eine Lymphographie durchgeführt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Diagnostik bei Kindern mit Lymphogranulomatose
(n = 26; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
BSG	2	20	22
Hämoglobin	8	14	22
Leukocyten	16	6	22
Röntgen-Thorax	12	14	26
Scan			
Leber	5	1	6
Milz	5	4	9
Knochen	1	-	1
Lymphographie (paraaortal/iliakal)	5	1	6

6.4. Diagnostik bei malignen non-Hodgkin-Lymphomen

Ausschlaggebend für die Diagnose war auch hier die histologische Untersuchung des mittels Probeexcision, Teil- oder makroskopisch totaler Entfernung des Tumors gewonnenen Materials.

An Laborbefunden wurde die routinemäßig bestimmte BSG n.W. ausgewertet, die bei 35 von 39 Kindern pathologisch erhöhte Werte ergab (Tabelle 27).

Bei Röntgenuntersuchungen des Thorax wiesen 21 Kinder eine Mediastinalverbreiterung im Sinne vergrößerter Hiluslymphknoten auf. Der primäre Abdominaltumor hingegen wurde bei 11 Kindern auch anhand einer Röntgenübersicht des Abdomens diagnostiziert.

Röntgenologische Untersuchungen des gesamten knöchernen Skeletts ergaben bei zwei gegenüber 19 nicht pathologischen Befunden Zeichen einer Metastasierung bzw. Osteolysen bei leukämischer Transformation. Im Leber-Milz-Scan wurden bei fünf von insgesamt 17 untersuchten Kindern pathologische Aktivitätsanreicherungen gefunden. Die Lymphographie erbrachte bei drei Kindern ein pathologisches Adenogramm mit Lymphknotenvergrößerungen. Von 25 Kindern, bei denen eine Knochenmarkspunktion durchgeführt wurde, wiesen fünf die Kriterien einer leukämischen Transformation auf. Eine Aussage über die Ausbreitung der Erkrankung im Zentralnervensystem ermöglichte die bei 21 Kindern mit zehn pathologischen Befunden vorgenommene Lumbalpunktion. Ein bei 13 Kindern durchgeführtes intravenöses Urogramm gab in sechs Fällen positiven Aufschluß über den Mitbefall des Urogenitalsystems bzw. des Retroperitonealraumes (Tabelle 27).

Tabelle 27: Diagnostik bei Kindern mit malignen non-Hodgkin-Lymphomen (n = 43; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
BSG	4	35	39
Röntgen			
Thorax	20	21	41
Abdomen	14	14 *	28
Skelett	19	2	21
Schädel	14	5	19
Leber-Milz-Scan	12	5	17
Lymphographie	6	3	9

* davon elf primär abdominelle maligne non-Hodgkin-Lymphome

6.5. Diagnostik bei Kindern mit Wilms-Tumoren

Bei allen 39 Kindern unserer Untersuchungsreihe, die an Wilms-Tumoren erkrankt waren, wurde ein intravenöses Pyelogramm angefertigt, das in jedem Fall Verdrängung oder Deformierung des Nierenkelchsystems zeigte.*

Eine Röntgenaufnahme des Abdomens zeigte in elf von 33 Fällen einen auf Nierentumor verdächtigen Befund. Angiographisch wurden elf, szintigraphisch 12 Kinder untersucht; die sonographische Untersuchung bei Hinweis auf ein Neoplasma im Bauchraum wurde viermal angewendet.

Eine Lungenmetastasierung hatte in sieben von 28 Fällen stattgefunden.

Tabelle 28: Diagnostik bei Kindern mit Wilms-Tumoren
(n = 39; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

	normal	pathologisch	n
i.v. Pyelogramm	-	39	39
Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens	22	11	33
Sonographie	-	4	4
Röntgen-Thorax	21	7	28

* Bei einem Kind mit doppelseitigem Wilms-Tumor war das i.v. Urogramm nur einseitig pathologisch, ein Neoplasma wurde angiographisch vermutet, der Tumor aber erst intra operationem bzw. histologisch diagnostiziert.

6.6. Diagnostik bei Kindern mit Neuroblastomen

Diagnostische Hinweise auf das Vorliegen eines Neuroblastoms ergaben sich durch die Bestimmung der Vanillinmandel-, Homovanillinsäure und Dopamin im Urin, die bei 18 Kindern durchgeführt wurde. 16 Kinder wiesen pathologisch erhöhte Werte auf. Ein bei 28 Kindern erstelltes i.v. Urogramm ließ in 20 Fällen krankhafte Veränderungen im Röntgenbild erkennen.

Weitere weniger häufig durchgeführte Untersuchungen zur Abklärung einer Metastasierung (z.B. Szintigraphie, Lymphographie, Knochenmarks-, Lumbalpunktion) erfolgten 29mal mit 19 positiven Ergebnissen (Tabelle 29).

Tabelle 29: Diagnostik bei Kindern mit Neuroblastomen
(n = 41; Universitäts-Kinderklinik Mainz,
1954 - 1976)

	o.B.	pathologisch	n
Bestimmung der Vanillinmandel-, Homovanillinsäure und Dopamin	2	16	18
i.v. Urogramm	8 *	20	28

6.7. Andere

Auf die Auswertung der Diagnostik der übrigen Tumoren wurde wegen kleiner Fallzahlen verzichtet.

* überwiegend primär intraabdominelle Neuroblastome

6.8. Morphologische Sicherung der Diagnose (Gewebe-/Zelluntersuchung)-----

Die Sicherung der Diagnose einer Leukämie erfolgte bei 213 Kindern durch die cytologische Untersuchung des Knochenmarkpunktats. In 19 Fällen ergab erst die Obduktion Aufschluß über die Erkrankung.*

Endgültig beweisend für die Diagnose eines ZNS-Tumors war bei 83 Kindern die histologische Untersuchung des durch operative Entfernung gewonnenen Materials, in fünf Fällen konnte die Diagnose erst durch die Obduktion gestellt werden, 26mal wurde vom klinischen Erscheinungsbild auf einen Tumor des ZNS geschlossen. Ausschließlich histologisch diagnostiziert wurden die Lymphogranulomatose, Teratome, Lebertumoren, Rhabdomyosarkome, Carcinome und maligne Melanome, Retinoblastome, NNR-Carcinome und die Histiocytosis X.

Mit Ausnahme jeweils eines Falles, bei dem klinisch auf die Art der Erkrankung geschlossen wurde, trifft dies auch für Wilms- und Knochentumoren sowie die übrigen Sarkome zu.*

Neuroblastome konnten bei 34 Kindern durch histologische Untersuchung, bei sechs Patienten allein aus dem klinischen Erscheinungsbild (einschließlich laborchemischer Diagnostik) und einmal durch Sektion diagnostiziert werden (Tabelle 30).

* betrifft nur vor 1966 erkrankte Kinder

Tabelle 30: Morphologische Sicherung der Diagnose bei verschiedenen Tumorarten (n = 600; Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1954 (solide Tumoren) bzw. 1956 (Leukämien) bis 1976)

	Knochenmarkspunktion	Obduktion	n	
Leukämien	213	19	232	
	histologisch nach Probe-, Teilexcision oder totaler Ent- fernung des Tumors	klinisch	Obduktion	n
ZNS-Tumoren	83	26	5	114
M. Hodgkin	26	-	-	26
Non-Hodgkin-Lymphome	39	2	2	43
Wilms-Tumoren	43	1	-	44
Neuroblastome	34	6	1	41
Rhabdomyosarkome	29	-	-	29
Übrige Sarkome	13	1	-	14
Knochentumoren	13	1	-	14
Teratome	15	-	-	15
Lebertumoren	12	-	-	12
Carcinome und maligne Melanome	6	-	-	6
Retinoblastome	4	-	-	4
NNR-Carcinome	3	-	-	3
Histiocytosis X	3	-	-	3

IV. DISKUSSION

Während beim Erwachsenen die epithelialen Geschwülste des Magen-Darm-Bereichs und Respirationstraktes vorherrschen, entstehen maligne neoplastische Erkrankungen bei Kindern vorwiegend im blutbildenden, Nerven- und lymphatischen Gewebe.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wird in der Literatur die Leukämie an erster Stelle der Häufigkeit bösartiger Erkrankungen genannt (24, 30, 47, 52). Nach HUTH (24) sind die Leukämien mit etwa 50 % an der Gesamtzahl maligner kindlicher Neoplasien beteiligt; nach YOUNG und MILLER sind es 33,8 % (63), HARTMANN gibt 37,3 % an (19), unsere Ergebnisse beinhalten 38,6 %.

Der zweithöchste Prozentsatz entfällt auf die primären ZNS-Tumoren, die im Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz etwa 19,0 % repräsentieren. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit den Untersuchungen von HANDY und GOLDING (aus GERLACH et al.) überein, die für die Altersgruppe der Sechs- bis Fünfzehnjährigen eine Häufigkeit von 12 - 15 % angeben (14).

In der vorliegenden Untersuchungsreihe betrug der Prozentsatz an malignen Lymphomen (M. Hodgkin und maligne non-Hodgkin-Lymphome) 11,6 %. Ein Ergebnis von 6 - 15 % erbrachten die Untersuchungen von JENKIN und MORRIS JONES (27).

Die embryonalen Geschwülste wie Wilms-Tumoren, Neuroblastome und Rhabdomyosarkome waren mit 18,9 %, die malignen Knochentumoren (Ewing- und osteogenes Sarkom) mit 2,3 % vertreten. Die übrigen Malignome belaufen sich auf etwa 9,5 % unserer gesamten Tumorfälle.

Vergleicht man die Altersverteilung der verschiedenen malignen Tumoren untereinander, so fällt die unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen auf:

- Für die Leukämien ergab sich ein deutlicher Altersgipfel um das 3. und 4. Lebensjahr herum. Unter anderen (24) bestätigten COURT-BROWN und DOLL mit ihren statistischen Untersuchungen diesen Sachverhalt (10).
- Primäre ZNS-Tumoren waren in allen Altersgruppen vertreten. Während nach unseren Ergebnissen ein Altersgipfel zwischen dem 3. und 6. und im 10. Lebensjahr zur Darstellung kam, geben andere Autoren (1) eine Häufung um das 4. bis 7. Lebensjahr an.
- Die Erkrankungshäufigkeit der malignen Lymphome in den einzelnen Lebensjahren wird in der Literatur verschieden beurteilt (5, 17, 30); die signifikante Bevorzugung einer Altersgruppe ist nicht erkennbar.
- Hinsichtlich des Alters liegt der Schwerpunkt bei Wilms-Tumoren, Neuroblastomen und Rhabdomyosarkomen (RMS) entsprechend ihrem embryonalen Charakter im Säuglings- und Kleinkindesalter. Neuroblastome und Wilms-Tumoren waren bei Kindern unter vier Jahren am häufigsten vertreten (2, 54). Hingegen kamen RMS in unserem Patientengut in allen Altersstufen bis zu 16 Jahren vor mit einer eindeutigen Bevorzugung der ersten sieben Lebensjahre. Ähnliches berichten LAWRENCE et al., die einen Altersgipfel zwischen zwei und sechs Jahren angeben (33).

In der Literatur vorherrschende Angaben über die Geschlechtsverteilung an Leukämie erkrankter Kinder beinhalten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ein Überwiegen der Knaben

mit etwa 60 % gegenüber Mädchen mit 40 %. HUTH (nach TURKSON) gibt für die kindlichen Leukämien eine Geschlechtsverteilung von 61 % Knaben zu 39 % Mädchen an (24).

Bei den Tumoren des ZNS wird ebenfalls von einer Dominanz des männlichen Geschlechts berichtet; BAILEY et al. (3), INGRAHAM und MATSON fanden 51 % Jungen im Gegensatz zu 49 % erkrankten Mädchen (25). WILBUR gibt ein Verhältnis Jungen : Mädchen = 60 : 40 an (59). In der vorliegenden Auswertung von 114 primären Tumoren des ZNS ergab sich ein Prozentsatz von 50 : 50 %.

Wie für die Lymphogranulomatose gilt auch für das maligne non-Hodgkin-Lymphom statistisch die Dominanz des männlichen Geschlechts: Nach ULTMANN, BAILEY et al. erkrankten Knaben an M. Hodgkin doppelt so häufig wie Mädchen (4, 55); JONES und KLINGBERG (28) erarbeiteten für das maligne non-Hodgkin-Lymphom ein Verhältnis von Knaben zu Mädchen wie 2,6 : 1. In unserer Untersuchung der malignen Lymphome waren Knaben mit 64,3 % gegenüber Mädchen mit 35,7 % ebenfalls deutlich häufiger betroffen.

An Wilms-Tumoren erkrankten Jungen nur wenig häufiger; SULLIVAN gibt ein Verhältnis Jungen : Mädchen wie 1,2 : 1 an (49), was in etwa unseren Ergebnissen entspricht.

Größere Abweichungen ergeben sich beim Vergleich der Geschlechtsverteilung an Neuroblastomen erkrankten Kindern:

Während in unserem Krankengut von 41 Kindern 28 männlichen Geschlechts waren (Knaben : Mädchen = 2,2 : 1), geben WILLIAMS und DONALDSON, gestützt auf die Auswertung von 1.525 Fällen, ein Verhältnis von 1,1 : 1 an (60).

Für Rhabdomyosarkome ist nach RAGAB et al. kein Geschlechtsunterschied bezüglich der Erkrankungshäufigkeit nachzuweisen (43), in der vorliegenden Studie hingegen waren von 29 Kindern mit RMS 20 Knaben.

Zwischen 1954 und 1976 wurden an der Universitäts-Kinderklinik Mainz 630 Neuerkrankungen an kindlichen Tumoren registriert. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zeigt eine stetig anwachsende Rate.

In der Literatur wird von verschiedenen Autoren ebenfalls auf eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit hingewiesen: SCHWEISGUTH berichtet von einem Anwachsen um das 6fache zwischen 1936 und 1956 (48); HUTH bestätigt eine starke Zunahme der Leukämien und malignen Tumoren von 1951 an (24), andere neuere Ergebnisse beinhalten ebenfalls ein Anwachsen dieser Erkrankungen in den letzten Jahren (18, 32, 47).

Schlüsselt man die Zahl der Neuerkrankungen nach einzelnen Tumorarten auf, so zeigt sich bei ZNS-Tumoren, malignen Lymphomen, Wilms-Tumoren sowie den übrigen eine Zuwachsrate um mehr als 100 % in den letzten elf Jahren des Beobachtungszeitraumes. Die Anzahl der an Leukämie erkrankten Kinder zwischen 1966 und 1976 war gering höher als diejenige im Zeitraum zwischen 1956 und 1965. Wenig Veränderungen zeigte die Erkrankungshäufigkeit an Neuroblastomen. Hingegen stieg die Zahl der diagnostizierten Rhabdomyosarkome in den letzten elf Jahren auf das 5fache gegenüber 1954 bis 1965 an. Dieses Resultat dürfte auf der Tatsache beruhen, daß die histologische Diagnose eines RMS nicht leicht zustellen ist (32), sich aber inzwischen wesentlich verbessert hat.

Umstritten ist nach wie vor die Frage, ob die Zahl der Krebserkrankungen absolut zugenommen hat. In den vergangenen Jahren sind auf dem Gebiet der pädiatrischen Onkologie wesentliche Fortschritte erzielt worden. Mit steigender Tendenz werden die betroffenen Kinder - da viele Kliniken weder über die Möglichkeit noch die Erfahrung bestimmter Untersuchungsmethoden verfügen - wenigen spezialisierten Zentren zur Diagnostik und Therapie zugeführt. Dadurch nimmt die Zahl der diagnostizierbaren Erkrankungen an diesen Kliniken ebenfalls zu.

Abhängig vom Ursprungsort und der Wachstumsgeschwindigkeit maligner Tumoren, fanden wir unterschiedliche Angaben über die Beobachtungszeit der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung.

Die Anamnesedauer Leukämiekranker Kinder beträgt nach KORNHUBER in der Mehrzahl der Fälle vier bis acht Wochen (29). LENNER fand bei 60 % der in der Zeit von 1966 bis 1971 diagnostizierter Leukämiefälle eine Anamnesedauer bis vier Wochen vor (35). 1972 bis 1976 wurde eine Anamnesedauer bis zu vier Wochen bei 70 % der Patienten registriert, was möglicherweise als diskreter Hinweis auf eine verbesserte und frühere Diagnostik gewertet werden kann.

Auch die Medulloblastome verursachten ihres raschen Wachstums wegen eine früh in Erscheinung tretende Symptomatik, so daß eine Anamnesedauer von weniger als vier Wochen selten überschritten wird (16). Gegensätzlich dazu verhält sich das Spongioblastom des Kleinhirns, bei dem infolge langsamerer Wachstumsgeschwindigkeit Beobachtungszeiten über 12 Monate angegeben werden.

Bei Kindern mit Lymphogranulomatose ergab sich eine wechselnde Anamnesedauer, die wenige Tage bis mehrere Jahre betragen konnte.

Die Erkrankung an Wilms-Tumoren oder Neuroblastomen verursachte entweder kein oder kurzfristiges Auftreten von Beschwerden; in der Mehrzahl der Fälle betrug die Anamnesedauer 0 - 4 Wochen.

Nach OEHME und GUTZEIT betrug die Beobachtungszeit der ersten Symptome beim Rhabdomyosarkom meist nur wenige Wochen (42). In unseren Ergebnissen war eine Anamnesedauer von 1 - 3 Monaten am häufigsten.

In der Literatur herrscht bezüglich der häufigsten Erstsymptome in der Anamnese leukämiekranker Kinder weitgehend Übereinstimmung. Nach KORNHUBER und anderen Autoren dominieren Blässe, Mattigkeit, Fieber und Hautblutungen (8, 26, 29, 41). Auch in unserer Aufstellung fanden wir die Blässe mit 73,7 % an erster Stelle der Beschwerden, Mattigkeit mit 59,1 %, Fieber mit 52,4 % und Blutungen mit 40,4 % vertreten.

Kopfschmerzen und Nüchternerbrechen traten nach unseren Ergebnissen als häufigste Erstsymptome eines ZNS-Tumors zu praktisch gleichem Prozentsatz auf. BETKE und LAMPERT geben diese beiden Krankheitszeichen ebenfalls als häufigste und wichtigste Frühsymptome an (6). WINNEN fand bei 55,5 % der betroffenen Kinder Kopfschmerzen, fast ebenso häufig das Symptom des Erbrechens (62).

In der vorliegenden Untersuchungsreihe waren schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen, meist im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert, bei 84,6 % an M. Hodgkin erkrankter Kinder zuerst aufgefallen. Über 80 % geben auch MARSDEN und STEWARD für dieses Erstsymptom an (37). Im Gegensatz zur Erkrankung des Erwachsenen wurde über Schwitzen selten geklagt, das Auftreten von Juckreiz als Erstsymptom einer Lymphogranulomatose wird von JENKIN und MORRIS JONES als ungewöhnlich im Kindesalter bezeichnet (27).

Auch die Erkrankung an einem non-Hodgkin-Lymphom, trat sie im Kopf-Hals-Bereich, in der Axilla oder inguinal zuerst auf, verursachte schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen und verlief ansonsten häufig asymptomatisch (27). Primäre Abdominaltumoren imponierten als Resistenz im Oberbauch mit überwiegend gastro-intestinaler Symptomatik; non-Hodgkin-Lymphome mit Ausgangspunkt im Mediastinum traten häufig mit lebensbedrohlicher Dyspnoe in Erscheinung (27).

Die abdominelle Resistenz war bei fast 77 % der betroffenen Kinder das erste und häufig auch das einzige auf einen Wilms-Tumor hindeutende Zeichen*. Nach CASSIDY et al. kommt der tastbare Bauchtumor als Erstsymptom bei über 70 % der Patienten vor (9). Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber werden auch von anderen Autoren als unspezifische Erstsymptome genannt (34). Während LEMERLE et al. die Hämaturie bei einem von vier Patienten beobachteten (34), trat dieses Symptom im hier untersuchten Krankengut bei nur drei von 26 Kindern als Erstsymptom auf.

Abhängig vom primären Ausgangsort des Tumors fanden wir bei an Neuroblastomen erkrankten Kindern unterschiedliche Beschwerden: Bauchschmerzen war das häufigste Erstsymptom beim Abdominaltumor, Harn- und Stuhlinkontinenz sowie Paraplegien sind den vom Grenzstrang in den Wirbelkanal einwachsenden "Sanduhrgeschwülsten" zuzuordnen (30).

Entsprechend ihrer mesenchymalen Herkunft können Rhabdomyosarkome an verschiedenen Orten des Körpers entstehen und damit eine unterschiedliche Symptomatik entfalten. In unserem Krankengut imponierte als typisches Erstsymptom die Anschwellung des betroffenen Bezirks, Protrusio bulbi beim RMS der Orbita, tumoröse Schwellung von Schädel, Schilddrüsengegend und Extremitäten, tastbarer Tumor im Abdomen. Entstand der Tumor im Urogenitaltrakt, so war hämorrhagischer Fluor bei Befall der Vagina, Hämaturie/Dysurie/Pollakisurie beim Blasentumor und Schwellung beim RMS des Hodens nachzuweisen.

* Auf die Möglichkeit der Früherkennung abdomineller Malignome bei der routinemäßigen Untersuchung des Neugeborenen machen HELLBRÖGGE und PECHSTEIN aufmerksam (20).

Bei Knochentumoren ist der Schmerz führendes Symptom (30); eine Anschwellung der betroffenen Region kann folgen; bei Befall der Extremitäten manifestiert sich eine eingeschränkte Beweglichkeit.

Vergleicht man die Angaben über somatische Befunde tumorkrankter Kinder in der Literatur mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, so ergibt sich folgendes Bild:

- Waren es nach FERNBACH 79 % der Patienten mit Leukämie, bei denen eine vergrößerte Leber palpiert werden konnte, 69 % mit Milz- und 47 - 62 % mit Lymphknotenvergrößerungen (13), so fand KORNHUBER innerhalb der klinischen Befunde die Hepato-Splenomegalie mit 70 - 75 %, Lymphknotenschwellungen mit 60 % vertreten; Fieber wurde von ihm mit 70 % angegeben (29). Nach unseren Untersuchungen war eine erhöhte Körpertemperatur bei etwa 72 % aller leukämiekranker Kinder vorhanden, Hepatomegalie war bei 82 %, Splenomegalie bei 74 %, vergrößerte Lymphknoten bei 67 % registriert worden.
- Nach WILBUR kommt das Papillenödem bei 80 % aller Großhirntumoren vor (59). BITTMANN erarbeitete in seiner Literaturzusammenstellung der infratentoriellen Tumoren einen Prozentsatz von 52 - 55 % für den Befund einer Stauungspapille (7). LAMPERT gibt an, daß zwei Drittel aller kindlichen ZNS-Tumoren mit bilateralen Stauungspapillen einhergeht (30). In unserem Krankengut kamen ophthalmologische Befunde wie Stauungspapille, Papillenödem und Opticusatrophie bei etwa 74 % der Kinder mit ZNS-Tumoren vor. Vergleicht man die Angaben über Hirnnervenlähmungen im Schrifttum, so fällt hier Übereinstimmung auf:
Am häufigsten ist der 6. Hirnnerv betroffen (59). ZIELINSKI sah in zwei Drittel aller Fälle eine Schädigung des

N. abducens (64), RÖMER und GROTE fanden bei 24,5 % aller Großhirntumoren eine Parese des 6. Hirnnervs (44), nach eigenen Untersuchungen waren von Hirnnervenlähmungen insgesamt etwa 58 % der Kinder mit ZNS-Tumoren betroffen; etwa 61 % zeigten bei der Aufnahmeuntersuchung Gang- und Koordinationsstörungen. Nach NEUHAUSER und BACKMUND verursachen 72 % aller Kleinhirntumoren Gang- oder Standataxie (40).

Nach BERNAUER, der sich auf die Ergebnisse von MARSDEN und STEWARD stützt, treten zu Beginn einer Erkrankung an Lymphogranulomatose langsam an Größe zunehmende schmerzlose Lymphknotenschwellungen auf, die bevorzugt eine Halsseite befallen (5). SULLIVAN et al. berichten von cervicalen Lymphknotenvergrößerungen in 60 - 90 % aller Fälle (50); im Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz waren es 72 %. Seltener findet sich ein primär axillärer, inguinaler oder abdomineller Befall (5, 50), jedoch sind Lymphknotenvergrößerungen dieser Lokalisation häufig Ausdruck eines fortgeschrittenen Stadiums bzw. einer Generalisierung der Erkrankung. Die Hepato-Splenomegalie als klinischen Befund - nach unseren Ergebnissen mit einer Häufigkeit von etwa 22 % - gibt auch LAMPERT an (30). Fieber als klinische Manifestation einer Lymphogranulomatose fand SULLIVAN in 25 - 50 % aller Fälle (50), nach unseren Untersuchungen waren es etwa 40 %.

- Während die cervicalen, axillären und inguinalen Lymphadenopathien bei Kindern mit malignen non-Hodgkin-Lymphomen unseres Krankenguts mit 73 % angesetzt werden können, berichten LAU et al. von 32 % (31); JENKINS (27) von 21 % und ROSENBERG von 43 % (45). Handelt es sich um die mediastinale Form eines non-Hodgkin-Lymphoms, so besteht häufig lebensbedrohliche Atemnot, gelegentlich kommt Hepato-Splenomegalie vor (27). Bei abdominellen Tumoren steht die palpable Resistenz, bei gastrointestinaler Form eine Subileussympomatik im Vordergrund der klinischen Befunde (27, 30).

Unter den laborchemischen Befunden war die routinemäßig bestimmte BSG n.W. bei etwa 76 % der an akuten Leukämien erkrankten Kinder erhöht. KORNHUBER beobachtete ebenfalls eine stark beschleunigte BSG bei dieser Erkrankung (29). Das typische Bild einer Leukämie ist laborchemisch durch Anämie, Granulocytopenie/Granulocytose (oder normale Granulocytenzahl) gekennzeichnet (12). Während nach KORNHUBER die Hälfte der erkrankten Kinder einen Hämoglobin-Gehalt von unter 7 g% und ein Drittel zwischen 7 und 9 g% Hb im peripheren Blutbild aufweisen (29), sind nach FERNBACH 44 % von einer hochgradigen Anämie mit Hb-Werten unter 7 g% und 43 % von einem Hb-Gehalt zwischen 7 und 9 g% betroffen (13). In der vorliegenden Untersuchungsreihe betrug der Prozentsatz der hochgradigen Anämie 35 %, Hb-Werte zwischen 7 und 9 g% wiesen 54 % der betroffenen Kinder auf. Aleukämische Verlaufsformen einer Leukämie mit Leukocytenzahlen unter $10.000/\text{mm}^3$ kamen nach Untersuchungen FERNBACHS bei 51 % der Fälle vor (13). Auch IVERSEN berichtet von einer ausgewogenen prozentualen Verteilung leukämischer und aleukämischer Verlaufsformen (26). Im Vergleich hierzu lag der Prozentsatz der aleukämischen Formen in unserer Studie mit etwa 47 % nur wenig niedriger. Das Vorkommen von erniedrigten Thrombocytenwerten (unter $50.000/\text{mm}^3$) wird in der Literatur mit mehr als 50 % beziffert (26, 29), im Krankengut der Mainzer Universitäts-Kinderklinik war die Thrombocytopenie mit Werten unter $25.000/\text{mm}^3$ bei ca. 24 % der Patienten in Erscheinung getreten, Werte zwischen 25.000 und $100.000/\text{mm}^3$ wurden bei 54 % bestimmt, bei nur 21 % lagen die Thrombocytenzahlen über $100.000/\text{mm}^3$.

Entscheidend für die Diagnosestellung einer Leukämie ist die cytologische Untersuchung des Knochenmarkpunktats (21).

Die initialen radiologischen Untersuchungen dienen dem Nachweis leukämischer Infiltrationen in anderen Organen. 38 %

der betroffenen Kinder weisen Leukämiezellnester in einem oder mehreren Organen außerhalb des Knochenmarks auf. Unter den krankhaften Veränderungen im Thorax-Röntgenbild sind Hilusadenopathien und Verbreiterung des Mittelschattens am häufigsten (29). Lungeninfiltrationen kommen seltener vor (41). Die Nieren sind von allen Organsystemen am ehesten von einer leukämischen Infiltration betroffen (26, 56). In der vorliegenden Studie waren ein Drittel der Patienten von einer Nierenmanifestation betroffen, fast ebenso häufig das Skelettsystem. Angaben in der Literatur sprechen von röntgenologisch faßbaren Knochenläsionen in mehr als der Hälfte aller leukämiekranken Kinder zur Zeit der Diagnosestellung (13), WILLSON hingegen fand transversale Aufhellungsbänder als sichtbaren Röntgenbefund bei 22 % der von ihm untersuchten Kinder (61), nicht nur im Erstmanifestationsstadium.

Die Meningitis leucaemica, die häufigste Form des ZNS-Befalls (29, 30), konnte bei etwa 29 % unserer Patienten durch eine Lumbalpunktion mit anschließender cytologischer Untersuchung des Liquors diagnostiziert werden. Bei Erstmanifestation einer Leukämie tritt die Meningitis leucaemica selten auf (29), das Vorkommen einer Pleocytose bei Diagnosestellung wird im Schrifttum mit 8 % angegeben (39).

Ergeben sich aus der Anamnese und den klinischen Befunden Hinweise auf das Vorliegen eines intracraniellen Tumors, so steht zur Verifizierung der Diagnose eine Reihe diagnostischer Methoden zur Verfügung: Die Röntgen-Aufnahme des Schädels ergibt häufig Nahterweiterung bzw. Schädelwachstum, vermehrte Impressiones digitatae oder Sellaveränderungen bei etwa 84 % aller betroffenen Kinder (53).

Im vorliegenden Material konnten bei 71 % der ZNS-Tumoren Zeichen des erhöhten Hirndrucks gefunden werden.

Die Elektroencephalographie leistet für die Diagnostik intracranieller Tumoren einen wesentlichen Beitrag (11). Während LAMPERT (30) bei infratentoriellen Tumoren häufig Elektroencephalogramme ohne pathologischen Befund fand, gibt HESS bei 87 % der von ihm ausgewerteten Hirntumoren pathologische Veränderungen im EEG an (22). Im Vergleich hierzu liegen unsere Ergebnisse mit 78 % etwas niedriger.

Mit der Echoencephalographie ist eine Erweiterung des 3. Ventrikels, vorwiegend bei Tumoren der hinteren Schädelgrube, eine Mittelechoverlagerung bei Hemisphärentumoren, eventuell sogar die Tumormasse selbst, zu erkennen. In mehr als der Hälfte unserer Fälle konnte diese Untersuchung zur Diagnostik beitragen; in der Literatur hingegen wird die Aussagekraft der Echoencephalographie mit 84 % positiven Ergebnissen zum Teil höher angegeben (23, 46).

Die Computer-Tomographie, die bei sieben Kindern unseres Krankenguts zur Anwendung kam und in jedem Fall ein positives Ergebnis erbrachte, leistet ähnlich wie die Hirnszintigraphie einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung von Großhirntumoren und ist infolge der geringen Strahlenbelastung anderen Verfahren vorzuziehen*. Insgesamt dürfte die Aussagekraft der Computer-Tomographie der der Pneumencephalographie entsprechen.

Kommt man mit der Computer-Tomographie nicht zum Ziel, so besteht die Möglichkeit der positiven Ventrikulo- oder Pneumencephalographie. Die Angiographie kann von Nutzen sein, um

* Wie sich bei später erkrankten Kindern gezeigt hat, ist vor allem bei Tumoren des Hirnstamms mit falsch negativen Befunden zu rechnen, auch falsch positive Befunde kamen vor.

die genaue Lokalisation und die Ausdehnung des Tumors zu erfassen und damit das operative Vorgehen zu erleichtern. Mit dieser Untersuchung war ein Tumornachweis bei 80 % unserer Patienten möglich.

Die Lumbalpunktion, wegen der Einklemmungsgefahr im Hirnstamm-bereich mit Vorsicht anzuwenden, ist für die Diagnose eines ZNS-Tumors primär nicht von Belang, es sei denn, es werden bei der cytologischen Untersuchung des Liquors pathologische Zellen gefunden, die einen Hinweis auf die Histologie des Tumors geben können.

Die Sicherung der Diagnose M. Hodgkin erfolgte in allen Fällen durch Lymphknotenbiopsie oder -exstirpation mit anschließender histologischer Untersuchung des gewonnenen Materials. Der zweite Schritt war die exakte Ermittlung des Erkrankungsstadiums. Aufschluß darüber geben neben sorgfältiger klinischer und laborchemischer Untersuchung folgende diagnostische Verfahren:

Die Röntgenaufnahme des Thorax (zeigt z.B. den Befall mediastinaler und hilärer Lymphknoten); nach eigenen Ergebnissen in mehr als der Hälfte der Fälle vorhanden. Szintigraphische Untersuchungen von Leber, Milz und Knochenmark erlauben die Feststellung von Speicherungsdefekten, sind jedoch für die Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose selten von Nutzen (50). Wesentlichen Beitrag zur Erkennung pathologischer retroperitonealer Lymphknoten leistet die Lymphangiographie, jedoch sollte die Indikation zu dieser Untersuchung wegen möglicher Komplikationen streng gestellt werden (55). Eine diagnostische Laparotomie mit Splenektomie, Lymphknoten- und Leberbiopsie wird von einigen Autoren ebenfalls empfohlen (15). Die Entfernung der Milz wird in der Literatur verschieden beurteilt: Nach JENKIN (26) ist die Frage, ob die Splenektomie einen Einfluß auf den weiteren Verlauf der Erkrankung

hat, nicht geklärt. Mit Hilfe der obengenannten Untersuchungen ergibt sich die Möglichkeit einer exakten Stadieneinteilung mit der Konsequenz einer optimalen stadienangepaßten Therapie und wichtiger Information über die Prognose.

Ergab sich der Verdacht auf ein non-Hodgkin-Lymphom, so wurde das durch Lymphknotenbiopsie, Teillexstirpation oder totaler chirurgischer Entfernung der gesamten Tumormasse gewonnene Gewebe histologisch untersucht. Auch hier zielt, ähnlich wie bei der Lymphogranulomatose, die Diagnostik auf eine genaue Stadieneinteilung mit nachfolgender optimaler Therapie; sie ist jedoch bei diesem Krankheitsbild nicht von solcher Wichtigkeit. Im Rahmen der Diagnostik wird die Thorax-Röntgenaufnahme bei allen Kindern durchgeführt, bei Lokalisation eines malignen non-Hodgkin-Lymphoms im Bauchraum auch das Abdomen radiologisch untersucht (Abdomenübersicht, i.v. Pyelogramm). Die Knochenmarkspunktion dient dem Ausschluß einer leukämischen Transformation. 20 % aller an non-Hodgkin-Lymphomen erkrankten Kinder unseres Patientenguts wiesen bei Diagnosestellung ein pathologisches Knochenmark auf; SULLIVAN gibt die leukämische Transformation mit 70 % an (51). WATANABE et al. fanden einen Befall der Meningen mit einer Häufigkeit von 47 % zur Zeit der Diagnosestellung bei Kindern mit leukämischer Transformation (58). Schließt man von einem pathologischen Ergebnis der Lumbalpunktion auf einen Befall des ZNS, so ergibt sich bei den non-Hodgkin-Lymphomen der vorliegenden Studie ein Prozentsatz von 48 %.

Die Aussagekraft der Lymphographie ist relativ eingeschränkt; JENKIN hält sie bei generalisierter Erkrankung nicht für nötig (26).

Die Laparotomie als diagnostisches Hilfsmittel hat sich nicht durchgesetzt; hingegen sind Berichte über Laparotomien, die

wegen eines akuten Abdomens als Notfalloperation durchgeführt wurden, mit der postoperativen Diagnose eines non-Hodgkin-Lymphoms nicht selten (51).

Der Leber-, Milz- und Knochenscan wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt, da die Methode eine relativ geringe Aussagekraft hat.

Das intravenöse Pyelogramm gehört zu den wichtigsten Untersuchungen, die bei Vorliegen eines Nierentumors durchgeführt werden sollten. Handelt es sich dabei um einen Wilms-Tumor, so kann ein bereits bestehender Verdacht aufgrund des charakteristischen röntgenologischen Befundes (deformierte und/oder erweiterte Kelchsysteme) erhärtet werden; nur in etwa 5 - 10 % aller Fälle ist das i.v. Pyelogramm ohne pathologischen Befund (54). Auf der Abdomenübersichtsaufnahme kann der Tumor als Weichteilschatten imponieren, was wir bei einem Drittel aller Kinder bestätigen konnten. Zum Ausschluß von Metastasen sind radiologische Untersuchungen von Thorax und Skelett sowie Leber-, Milz- und Knochenszintigraphie von Nutzen. Nach LEMERLE et al. bestehen pulmonale Metastasen bei 10 % (34), nach eigenen Ergebnissen bei etwa 25 % aller an Wilms-Tumoren erkrankten Kinder zur Zeit der Diagnosestellung. Andere diagnostische Maßnahmen dienen der weitergehenden differentialdiagnostischen Abklärung. Ein diagnostisches Hilfsmittel, das bei Hinweis auf abdominellen Tumor an Bedeutung gewinnt und den Patienten keiner bei anderen Untersuchungen üblichen Belastung aussetzt, ist die Sonotgraphie. Mit dieser Methode können nicht nur die großen Gefäße, Dünn- und Dickdarm, Größe von Leber und Milz beurteilt, sondern auch Cysten von soliden Tumoren der Nieren und des Pankreas unterschieden werden.

Mit der Bestimmung der in erhöhter Konzentration im Urin ausgeschiedenen Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels (Vanillinmandel-, Homovanillinsäure und Dopamin) kann die Diagnose eines Neuroblastoms gestellt werden. Nach VOUTE et al. kommen positive Ergebnisse bei 96 % aller an Neuroblastomen erkrankten Kinder vor (57); andere Autoren berichten von 77 % (38), im Krankengut der Mainzer Universitäts-Kinderklinik waren es 89 %.

Handelte es sich dabei um ein intraabdominelles Neuroblastom, so war das i.v. Pyelogramm in jedem Fall pathologisch. Steht beim Wilms-Tumor an radiologisch sichtbaren Veränderungen eine Deformierung des Nierenkelchsystems im Vordergrund, so sieht man beim Neuroblastom, da ein invasives Wachstum in die Niere seltener vorkommt (60), eine Verlagerung der Niere nach caudal oder lateral. Erhöhte Aufmerksamkeit muß der Metastasierungstendenz des Neuroblastoms geschenkt werden: Zur Zeit der Diagnosestellung wiesen 66 % unserer erkrankten Kinder Metastasen auf. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den in der Literatur angegebenen: WILLIAMS gibt eine Metastasierung in 60 % an (60).

V. SCHLUSSBEMERKUNGEN

In den Jahren 1954 bis 1965 erkrankten 222 Kinder an malignen Neoplasien; zwischen 1966 und 1976 stieg die Zahl der Erkrankungen auf 408 an. Damit hat die Häufigkeit der diagnostizierten kindlichen Malignome an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik fast um das Doppelte zugenommen. Ein Beweis für eine steigende Tendenz der Erkrankungshäufigkeit ist jedoch nicht erbracht. Verbesserte Diagnostik einerseits, Zentralisation der Diagnostik und Therapie an spezialisierten Tumorkliniken andererseits sind Faktoren, die in die Überlegung über mögliche Ursachen miteinbezogen werden müssen. So beruht die um das Fünffache angestiegene Erkrankungshäufigkeit an Rhabdomyosarkomen sicherlich auch auf der inzwischen wesentlich verbesserten morphologischen Diagnostik. Verbesserte und frühere Diagnostik auf dem Gebiet laborchemischer und cytologischer Untersuchungen bei leukämiekranken Kindern schlägt sich in einer gegenüber vergangenen Jahren verkürzten Anamnesedauer nieder. Die Erkrankung an abdominellen Geschwülsten wie Neuroblastom oder Wilms-Tumor beginnt häufig ohne jegliche Beschwerden, die Anamnese ist leer. Erst bei zufälliger klinischer Abklärung anderer Beschwerden oder Routineuntersuchungen werden die Tumoren bei Palpation des Abdomens entdeckt. Deshalb ist die umfassende - nicht nur auf Beschwerden ausgerichtete - körperliche Untersuchung des betroffenen Kindes im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung des Neugeborenen und Säuglings von großer Bedeutung. Wenn auch die Früherkennung kindlicher Malignome nicht eine so große Rolle wie beim Erwachsenen spielt, so ist sie doch in jedem Falle anzustreben.

BSG und Blutbilduntersuchungen sind bei Systemerkrankungen wie Leukämie, M. Hodgkin und non-Hodgkin-Lymphomen von erheblichem Wert, da sie zu Beginn der Erkrankung nicht nur zur diagnostischen Beurteilung, sondern auch zur Beobachtung des klinischen

Verlaufs und des Erfolgs der Therapie herangezogen werden können. Andere laborchemische Befunde - das Vorkommen von Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels bei Neuroblastomen oder alpha-Fetoprotein bei Teratomen und Lebertumoren - können diagnostisch ausschlaggebend sein. Auch hier ist mit Hilfe dieser Untersuchungen eine Verlaufs- bzw. Therapiebeurteilung möglich geworden. Nuklearmedizinische Untersuchungen sind von Nutzen, um die Ausdehnung der Erkrankung bzw. Metastasierungen zu erfassen, sind jedoch nicht in der Form überzubewerten, daß die Therapie vom pathologischen Ausfall einer Untersuchung abhängig gemacht wird. Auch bei nachgewiesener hoher Aussagekraft der Szintigraphie wie bei Tumoren des ZNS darf sich die Diagnose nicht nur auf diese eine Methode stützen. Einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung von ZNS-Tumoren leistet die Computer-Tomographie, die sich auch bei der Beurteilung des klinischen Verlaufs und damit der Therapie bewährt hat. Außerhalb des ZNS hat diese Methode noch nicht die Aussagekraft in der Diagnostik thorakaler und abdomineller Tumoren wie bei Malignomen im Erwachsenenalter.

Es hat sich gezeigt, daß in der Diagnostik kindlicher Tumoren nicht die Fortschritte gemacht worden sind wie in der Therapie, obwohl die Zahl der Untersuchungsmethoden angestiegen ist. Die Früherkennung maligner Neoplasien stellte früher keinen prognostischen Faktor dar, da eine Therapie nur palliativ sein konnte. Heute ist eine exakte Diagnosestellung für die nachfolgende Therapie von außerordentlicher Wichtigkeit.

Mit einer exakten initialen Diagnosestellung ist nicht nur eine spezifische Therapie für den betreffenden Tumor verbunden, sondern die diagnostischen Maßnahmen erlauben vielfach auch eine adäquate Beurteilung des Therapieerfolges (Beispiel: alpha-Fetoprotein oder Katecholamine bei Teratomen, Hepatoblastomen

oder Neuroblastomen). Die diagnostischen Maßnahmen erlauben ferner eine weitere Klassifizierung des betroffenen Tumors über seine bloße histologische Bezeichnung hinaus und damit bereits initial eine weitergehende Charakterisierung des Malignoms z.B. Identifizierung besonderer Risikofaktoren oder Risikopatienten. So hat die initiale Leukocytenzahl im peripheren Blut einen prognostischen Wert ebenso wie der Ausfall der cytochemischen Reaktion bei den akuten lymphoblastischen Leukämien. Die Diagnostik in der modernen pädiatrischen Onkologie erlaubt ferner eine prätherapeutische Abklärung der Frage, ob die geplante, meist sehr aggressive Therapie in vollem Umfang einsetzbar ist. So können beispielsweise aggressive Therapieprogramme nur angewendet werden, wenn schwere Zweiterkrankungen (z.B. schwere chronisch aggressive Hepatitis usw.) nicht nachweisbar sind.

Insgesamt läßt sich die Entwicklung der Diagnostik in der pädiatrischen Onkologie folgendermaßen charakterisieren:

Die diagnostischen Methoden haben sich in den vergangenen 20 Jahren erweitern lassen und zum Teil gewandelt. Als neu hinzugetretene diagnostische Maßnahme sind insbesondere die cytochemischen Färbungen von Knochenmarkspunktaten bei den akuten lymphoblastischen Leukämien zu nennen, die Computer-Tomographie in der Diagnostik primärer ZNS-Tumoren, selektive Darstellung einzelner Gefäßgruppen, wie etwa die selektive Renovasographie bei Wilms-Tumoren, eine subtile Diagnostik der Katecholamin-konzentration bzw. verschiedener Katecholaminmetaboliten im Urin, histochemische Untersuchungen verschiedener Weichteiltumoren, ferner weitere radioimmunologische Untersuchungen in der Diagnostik verschiedener Tumoren (z.B. Calcitonin bei primärem medullärem Schilddrüsenkarzinom). Neben der Verfügbarkeit neuer diagnostischer Methoden ist der Aufwand der Diagnostik insgesamt erheblich gestiegen. Die Zahl der diagnostischen Ver-

fahren bei der Erstuntersuchung eines Kindes mit akuter lymphoblastischer Leukämie beinhaltet mehr diagnostische Verfahren als noch vor 20 Jahren. Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß mit der Diagnostik die Konsequenz einer sehr differenten Therapie verbunden ist und die Diagnostik eine weitestgehende Erfassung des somatischen Zustandes des betroffenen Kindes erfordert. - Unter diesem Gesichtspunkt gewinnt auch die Diagnostik in der pädiatrischen Onkologie ein neues Gewicht.

Es können durch die Diagnostik bereits entscheidende und von der Therapie unabhängige prognostische Indikatoren festgelegt werden; es können ferner Kriterien determiniert werden, die über das Ausmaß und die Intensität einer möglicherweise anwendbaren cytostatischen und Strahlenbehandlung entscheidend bestimmen. Eine weitestgehende Diagnostik bei jedem kindlichen Tumor und jeder kindlichen Leukämie erscheint daher vor allem im Hinblick auf die Therapie und Prognose der Erkrankung heutzutage in jedem Falle dringend erforderlich, und zwar über die Feststellung eines Tumors und seiner histologischen Diagnose hinaus.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden in der vorliegenden Arbeit bei - in der Zeit von 1954 bzw. 1956 bis 1976 - an Leukämien oder bösartigen Tumoren erkrankten Kindern die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen ermittelt. Es zeigte sich insgesamt eine weitgehende Obereinstimmung mit bekannten Daten aus der vorliegenden einschlägigen Literatur. Im Verlauf des Untersuchungszeitraums schien es, daß die Erkrankungszahlen deutlich zunehmen. Es läßt sich nicht weiter abklären, ob die Zunahme der Erkrankungszahlen auf etwa das Doppelte Folge einer absoluten Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland darstellt oder ob die Zunahme eine relative ist, d.h. auf eine Vergrößerung des Einzugsgebietes der betreffenden Klinik zurückzuführen ist. Eine weitere bemerkenswerte Veränderung stellt die für manche Tumoren gültige Verkürzung der Anamnesedauer dar; diese läßt sich interpretieren als eine Folge verbesserter Routinediagnostik, z.B. Einführung der Routineuntersuchung im Säuglingsalter. Die erhobenen Erstsymptome bei den verschiedenen Patienten differieren im Verlauf der untersuchten 20 Jahre nicht wesentlich. Dennoch kommt einigen Symptomen in den vergangenen Jahren im Hinblick auf die durchzuführende Therapie eine deutlich größere Bedeutung zu, gelegentlich läßt sich aus der Art des Erstsymptoms und der Dauer der Anamnese eine prognostische Bedeutung ableiten. Die erhobenen Laborbefunde nehmen im Erhebungszeitraum deutlich an Umfang zu: Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß sich während des genannten Zeitraumes nennenswerte therapeutische Ansätze herauskristallisiert haben, die zu einer Verbesserung der Prognose führen. Voraussetzung der Anwendung einer aggressiven Tumorthherapie ist jedoch eine weitestgehende Abklärung des somatischen Zustandes des einzelnen Kindes, so erklärt sich eine breite Diagnostik primär nur zum Teil beeinflusst von Art und Lage des Primärtumors. Die im

Vergleich zur einschlägigen Literatur gelegentlich abweichenden diagnostischen Befunde lassen sich zum Teil aus der Abhängigkeit der Erhebung des betreffenden Untersuchungsbefundes vom subjektiven Eindruck des Untersuchers erklären (z.B. Interpretation von Allgemeinveränderungen im EEG). Über einige neuere Untersuchungsmethoden kann aus dem vorliegenden Patientengut noch nicht endgültig Stellung genommen werden, da die untersuchten Patienten in ihrer Zahl zu gering sind (z.B. computer-assistierte Tomographie bei ZNS-Tumoren, Sonographie bei Neuroblastomen und Wilms-Tumoren, Computer-Tomographie intraabdomineller Geschwülste). Die vorliegende Erhebung soll nachweisen, daß sich die diagnostischen Maßnahmen im Verlauf der letzten Jahre bei malignen Tumoren und Leukämien im Kindesalter zum Teil erheblich gewandelt haben. Dieser Wandel ist im wesentlichen nur zu verstehen vor dem Hintergrund einer geänderten Therapie, die heutzutage günstigere Aussichten auf dauerhaften Erfolg erhoffen läßt. Eine breite Diagnostik ist aber in jedem Fall erforderlich für eine differenzierte und eingreifende Therapie. Zusätzlich lassen sich aus bestehenden diagnostischen Besonderheiten schon prätherapeutisch eventuell prognostische Schlüsse ziehen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARENDT, A., B. MÜLLER Hirngeschwülste im Kindesalter. Arch. Geschwulstforschung 41 (1973) 164
2. BACHMANN, K.D. Tumoren des sympathischen Nervensystems. In: OPITZ, H. und F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 328 - 339, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
3. BAILEY, P., Intracranial Tumors of Infancy and
D.N. BUCHANAN, P. BUCY Childhood, Univ. of Chicago Press, 1939
4. BAILEY, R.J., Malignant lymphoma in children,
E.O. BURGERT, D.C. DAHLIN Pediatrics 28 (1961) 985
5. BERNHAUER, K. Lymphogranulomatose. In: OPITZ, H. und F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 104 - 114, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
6. BETKE, K., F. LAMPERT Klinische Aspekte der Tumoren im Kindesalter. Strahlentherapie 147 (1974) 323
7. BITTMANN, B. Intracranielle Raumbeschränkungen im frühen Kindesalter, Diss. München, 1968

8. BOGGS, D.R., M.M. WINTROBE, G.E. CARTWRIGHT The acute leukemias. Analysis of 322 cases and a review of the literature. *Medicine* 41 (1962) 163
9. CASSIDY, J.R., M. TEFFT, R.M. FILLER, N. JAFFE, S. HELLMAN Considerations in the radiation therapy of Wilms' tumor. *Cancer* 32 (1973) 598
10. COURT BROWN, W.M., R. DOLL Leukemia in childhood and young adult life. *Brit. med. J.* 1961/II, 981
11. CUNEO, H.M., C.W. RAND Brain tumors of childhood. Springfield, Ill. C.C. Thomas
12. ELWAIN, T.J. Leukaemia. In: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT und P.A. VOUTE (Hrsg.): *Cancer in children*, S. 149 - 161, Springer, 1975
13. FERNBACH, D.J. Natural history of acute leukemia. In: SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.): *Clinical pediatric oncology*, S. 153 - 193, Mosby, St. Louis, 1973
14. GERLACH, J., H.P. JENSEN, W. KOOS, H. KRAUS Pädiatr. Neurochir., Thieme, Stuttgart, 1967

15. GUTJAHR, P. Therapie maligner Tumoren im Kindesalter. Ther. d. Gegenw. 116 (1977) 28
16. GUTJAHR, P., D.G. PALM Tumoren des ZNS. In: BACHMANN, K.D., H. EWERBECK, G. JOPPICH, E. KLEIHAUER, E. ROSSI, G.R. STALDER (Hrsg.): Pädiat. in Prax. u. Klin., Bd. III, Fischer, Thieme, Stuttgart (im Druck)
17. GUTJAHR, P., H. JUNG Kindliche Malignome im HNO-Bereich. In: BERENDES, J., R. LINK, F. ZÖLLNER (Hrsg.): HNO-Heilkunde in Prax. u. Klin., 2. Aufl., Bd. II/2, Thieme, Stuttgart, 1977
18. GUTJAHR, P. Solide bösartige Geschwülste im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 125 (1977) 454
19. HARTMANN, J.R. Leukemia in childhood: Introduction and Etiology. Cancer 35 (1975) 996
20. HELLBROGGE, Th., J. PECHSTEIN Säuglingsfürsorge und Säuglingsschutz. In: OPITZ, H. u. F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. III, S. 351 - 419, Springer, 1966
21. HERTL, M. Zytomorphologie und Zytochemie. In: HERTL, M. u. G. LANDBECK (Hrsg.): Leukämie bei Kindern, S. 7 - 36, Thieme, Stuttgart, 1969

22. HESS, R. Elektroencephalographische Studien bei Hirntumoren. Thieme, Stuttgart, 1958
23. HOPMANN, E., E. KAZNER, A. KOLLMANNSSBERGER Zur Diagnostik von Hirntumoren. Münch. med. Wschr. 115 (1972) 1119
24. HUTH, E. Statistik der Leukämien. In: HERTL, M. u. G. LANDBECK (Hrsg.): Leukämie bei Kindern, S. 3 - 6, Thieme, Stuttgart, 1969
25. INGRAHAM, F.D., D.D. MATSON Neurosurgery of Infancy and Childhood. IV.C.C. Thomas, Springfield, 1954
26. IVERSEN, T. Leukaemia in Infancy and Childhood - A Material of 570 Danish cases. Acta paediat. scand. Suppl. 167 (1966)
27. JENKIN, R.D.T., P. MORRIS JONES Malignant lymphomas. In: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE (Hrsg.): Cancer in Children, S. 162 - 179, Springer, 1975
28. JONES, B., W.G. KLINGBERG Lymphosarcoma in children. Pediatrics 63 (1963) 11
29. KORNUBER, B. Klinik der Stammzellenleukämie und akuten Myelose. In: HERTL, M. u. G. LANDBECK (Hrsg.): Leukämie bei Kindern. Thieme, Stuttgart, 1969
30. LAMPERT, F. Krebs im Kindesalter. Urban & Schwarzenberg, 1977

31. LAU, B.M., G.E. JANKA,
F. LAMPERT
Günstigere Prognose der malignen
Lymphome im Kindesalter durch aggres-
siveres Vorgehen bei Diagnostik und
Therapie. Blut 31 (1975) 187
32. LAWRENCE, A.R.,
E.J. DONLAN
Cancer Res. 12 (1952) 900
33. LAWRENCE, W. jr.,
G. JEGG, F.W. FOOTE
Embryonal Rhabdomyosarcoma. A clinico-
pathological Study. Cancer 17 (1964)
361
34. LEMERLE, J.,
M.F. TOURNADE,
D. SARRAZIN,
J. VALAYER
Tumours of the kidney. In: BLOOM,
H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT
u. P.A. VOUTE (Hrsg.): Cancer in
children, S. 252 - 267, Springer,
Berlin - Heidelberg - New York, 1975
35. LENNER, B.
Klinik, Therapie, Komplikationen und
Prognose bei 91 Kindern mit akuter
Leukämie 1966 - 71. Diss. Mainz 1974
36. LIPP, R.
Die Leukämiefälle der Universitäts-
Kinderklinik Mainz von 1956 - 1965.
Diss. Mainz 1968
37. MARSDEN, H.B.,
J.K. STEWARD
Tumours in children. Kap. 4: Non
leukaemic reticuloendothelial tumours
and leukosarcomas. Springer, Berlin -
Heidelberg - New York, 1968
38. MCKENDRICK, T.
R.W.H. EDWARDS
The excretion of 4-hydroxy-3-methoxy-
mandelic acid by children. Arch. Dis.
Child. 40 (1965) 418

39. MELHORN, D.K., S. GROSS, B.J. FISHER, A.J. NEWMAN Studies on the use of "prophylactic" intrathecal amethopterin in childhood leukemia. Blood (1970)
40. NEUHAUSER, G., H. BACKMUND Tumoren des ZNS. In: OPITZ, H. u. F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 235 - 301, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
41. OEHME, J., W. JANSSEN, C. HAGITTE Leukämie im Kindesalter. Thieme, Stuttgart, 1958
42. OEHME, J., D. GUTZEIT Neubildungen des Bindegewebes. In: OPITZ, H. u. F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 136 - 176, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
43. RAGAB, A.H., T. VIETTI, A.C. PEREZ, D.H. BERRY Malignant tumors of the soft tissues. In: SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.): Clinical pediatric oncology, S. 450 - 472, Mosby, St. Louis, 1973
44. RÖMER, F., W. GROTE Hirntumoren beim Kind. Geschwülste der Großhirnhemisphären. Pädiat. Prax. 11 (1972) 43
45. ROSENBERG, S.A., H.D. DIAMOND, H.W. DARGEON, L.F. CRANER Lymphosarcoma in childhood. New Engl. J. Med. 259 (1958) 505
46. SCHIEFER, W., E. KAZNER Klinische Echo-Encephalographie. Springer, Berlin, 1967

47. SCHMID, F.,
D. von RAUCHHAUPT
Terminologie und Biostatik. In:
OPITZ, H. u. F. SCHMID (Hrsg.): Hdb.
d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 1-5,
Springer, Berlin - Heidelberg - New
York, 1972
48. SCHWEISGUTH, O.
Les tumeurs malignes chez l'enfant.
Ann. Pédiat. 35 (1959) 439
49. SULLIVAN, M.
Wilms' tumor. In: SUTOW, W., T.J.
VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.):
Clinical pediatric oncology, S. 359
- 383, Mosby, St. Louis, 1973
50. SULLIVAN, M.
Hodgkin's disease in children. In:
SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.): Clinical pediatric
oncology, S. 264 - 312, Mosby,
St. Louis, 1973
51. SULLIVAN, M.
Non-Hodgkin's Lymphoma of Childhood.
In: SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J.
FERNBACH (Hrsg.): Clinical pediatric
oncology, S. 313 - 336, Mosby,
St. Louis, 1973
52. SUTOW, W.
General Aspects of Childhood Cancer.
In: SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J.
FERNBACH (Hrsg.): Clinical pediatric
oncology, S. 1 - 6, Mosby, St. Louis,
1973

53. TÖNNIS, W.,
G. FRIEDMANN
Das Röntgenbild des Schädels bei intracranieller Drucksteigerung im Wachstumsalter, Springer, Berlin, 1965
54. TRUCKENBRODT, H.
Tumoren der Nieren. In: OPITZ, H. u. F. SCHMID (Hrsg.): Hdb. d. Kinderheilk., Bd. VIII/2, S. 595 - 621, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
55. ULMANN, J.E.,
J.K. CUNNINGHAM,
A. GELLHORN
The Clinical Picture of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26 (1966) 1047
56. VOIGT, K.J.,
W. HELBIG
Pathologie und Klinik der leukämischen Niere. Med. Klin. 58 (1963) 867
57. VOUTE, P.A.,
W.J. van PUTTEN,
J.M.V. BURGERS
Tumours of the Sympathetic Nervous System. In: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE (Hrsg.): Cancer in children, S. 138 - 148, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1975
58. WATANABE, A.,
M.P. SULLIVAN,
W.W. SUTOW, J.R. WILBUR
Undifferentiated Lymphoma, Non-Burkitt's type: Meningeal and bone marrow involvement in children. Amer. J. Dis. Child. 125 (1973) 57
59. WILBUR, J.R.
Malignant Tumors of the Central Nervous System. In: SUTOW, W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.): Clinical pediatric oncology, S. 431 - 459, Mosby, St. Louis, 1973

60. WILLIAMS, T.E.,
M.H. DONALDSON Neuroblastoma. In: SUTOW, W., T.J.
VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.):
Clinical pediatric oncology, S. 384
- 410, Mosby, St. Louis, 1973
61. WILLSON, J.K.V. The Bone Lesions of Childhood
Leukaemia. A Survey of 140 Cases.
Radiology 72 (1959) 672
62. WINNEN, P. Bedeutung und Problematik der Diagno-
stik kindlicher Hirntumoren. Diss.
Mainz 1977
63. YOUNG, J.L.J.,
R.W. MILLER Incidence of Malignant Tumors in U.S.
Children. J. Pediat. 86 (1975) 254
64. ZIELINSKI, H.W. Paresen der äußeren Augenmuskeln bei
intracraniellen raumfordernden Pro-
zessen. Zbl. Neurochir. 19 (1959) 235

LEBENS LAUF

Als Tochter des Angestellten Eduard Willmanns und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Müller wurde ich am 8. August 1950 in Steinfurth/Friedberg geboren.

Nach vier Grundschuljahren besuchte ich ab 1961 die Elly-Heuss-Schule und schloß meine Gymnasialausbildung 1969 mit dem Zeugnis der Reife ab. Zum Wintersemester 1969/70 wurde ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz für die Fächer Französisch und Physik immatrikuliert, die ich für drei Semester belegte. Im Sommersemester 1971 begann ich mein Medizinstudium, im März 1972 legte ich die naturwissenschaftliche, im März 1974 die ärztliche Vorprüfung ab; im Februar 1977 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in den Städtischen Kliniken Wiesbaden. Die Approbation zur Ausübung des ärztlichen Berufes erhielt ich am 1. September 1978. Seitdem bin ich in der I. Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden als Assistenzärztin tätig.

Mein Dank gilt Herrn Professor
Dr. P. Gutjahr für die Ober-
lassung des Themas.

